UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie

Année 1969 - Thèse n° 34

Contribution à l'Étude de l'Activation Thyroïdienne et Surrénalienne

Thèse pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement

le Lundi 3 Mars 1969

par Edouard SERVY

né le 28 Février 1943 à MARSEILLE (Bouches-du-Rhône)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM J. RIVIÈRE, Professeur . . . . . Président

P. BLANQUET, Professeur . . . . . Juges

J. FAURE, Professeur . . . . . Juges

J. JULIEN, Agrégé . . . . . Juges

Éditions Bergeret, 2, rue Bergeret - BORDEAUX
— Tél: 91-12-59 —

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYENS HONORAIRES : MM. G. PORTMANN, R. SIGALAS.
DOYEN : M. F. TAYEAU. — ASSESSEURS : MM. J. MASQUELIER, P. LAUMONIER.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. CHARRIER, DUBREUIL, CREYX, DARGET, R. SIGALAS, G. PORTMANN, M. RIVIÈRE, R. GIRARD, C. PIFFAULT, R. FABRE, R. DUFOUR, P. FOURMENT, E. AUBERTIN, X. J. DUBECQ, L. MASSÉ, A. LACHAPÈLLE, G. VITTE.

MAITRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ HONORAIRE : M. BERGER.

PROFESSEURS TITULAIRES

MM.	
P. DELMAS-MARSALET	Clinique des maladies nerveuses et mentales.
P. DERVILLÉE	Médecine légale et Médecine du travail.
R. MANDOUL	Zoologie et parasitologie.
R. CASTAGNOU	Toxicologie et hygiène appliquée.
J. REBOUL	Carcinologie.
P. MESNARD	Chimie organique et Chimie analytique.
R. GRANDPIERRE	Physiologie.
P. BROUSTET	Clinique médicale cardiologique.
N.	Clinique chirurgicale.
F. TAYEAU	Biochimie médicale A.
G. MAYER	Histologie et embryologie.
P. BLANQUET	Physique nucléaire appliquée et radiobiologie.
R. SARIC	Clinique médicale.
L. POUYANNE	Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique.
J.-J. DUBARRY	Hydro-climatologie thérapeutique et clinique des maladies de l'appareil digestif.
F.-J. TRAISSAC	Clinique thérapeutique.
R. MAHON	Clinique d'accouchements.
R. PAUTRIZEL	Immunologie et biologie parasitaire.
Mlle G. ROUGIER	Biologie appliquée à l'éducation physique et aux sports.
G. MOUSTARDIER	Bactériologie.
E. BESSIÈRE	Clinique ophtalmologique.
H. LEGER	Anatomie pathologique.
J. MASQUELIER	Matière médicale.
G. MORETTI	Clinique médicale propédeutique et médecine tropicale.
N.	Clinique oto-rhino-laryngologique.
P. LAUMONIER	Clinique chirurgicale pleuro-pulmonaire.
J. LENG-LÉVY	Clinique médicale et des maladies infectieuses.
R. LETAC	Pathologie et recherche chirurgicales.
R. QUILICHINI	Pharmacie galénique.
E. NEUZIL	Biochimie médicale B.
R. STOLL	Biologie.
J. LANGE	Clinique urologique.
P. FRÉOUR	Hygiène et Clinique de pneumophtisiologie.
F. RIGAUD	Anatomie.
J. FAURE	Médecine expérimentale et physiopathologie.
G. DUBOURG	Clinique chirurgicale des maladies cardiaques.
J. VILLAR	Clinique gynécologique.
P. LE COULANT	Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.
M. BERGOUIGNAN	Pathologie nerveuse et mentale.
J. DUHAMEL	Physique médicale et pharmaceutique.
R. BABIN	Pharmacie chimique.
H. CHOUSSAT	Pathologie médicale.
L. CHASTRUSSE	Clinique obstétricale.
P. VERGER	Clinique médicale des maladies des enfants.
F. LAPORTE	Chirurgie générale.
R. TINGAUD	Clinique chirurgicale.
H. LAUBIE	Botanique et cryptogamie.
Cl. RICHIR	Anatomie pathologique.
R. GOLSE	Chimie générale et Chimie minérale.
J. BAILLENGER	Zoologie et biologie animale.
J.-Cl. COLLETER	Chimie analytique.
H. BRICAUD	Médecine générale.
P. BENOIT	Clinique odonto-stomatologique.
Cl. MARTIN-DUPONT	Clinique néphrologique
J. CANELLAS	Pharmacodynamie et hydrologie.
R. CANIVENC	Histologie.
G. DELORME	Electroradiologie.
J. DEPAULIS	Séméiologie chirurgicale.
J. RIVIÈRE	Séméiologie médicale.
P. DARMAILLACQ	Chirurgie générale.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM.	
J. DAVID-CHAUSSÉ	Médecine générale.
J. MARQUEVIELLE	Biochimie médicale.
H. DULONG DE ROSNAY	Bactériologie.
M. BLANC	Neuro-psychiatrie.
Cl. MASSÉ	Chirurgie générale.
R. MARAUD	Histologie et embryologie.
P. DU PASQUIER	Bactériologie.
J. STAEFFEN	Médecine générale.
J.-P. DUBECQ	Obstétrique.
R. CROCKETT	Chimie organique et chimie analytique.
G. NEVERRE	Physiologie.
J. MEUNIER	Histologie.
A. SERISÉ	Hygiène.
P. FERRET-BOUIN	Physique médicale.
J. VIDEAU	Anatomie.
R. CASTAING	Médecine générale et thérapeutique.

MAITRES DE CONFERENCES AGRÉGÉS :

MM.	
P. BLANCHOT	Médecine générale.
L. DOUTRE	Chirurgie générale.
R. JENSEN	Chimie biologique.
P. LOISEAU	Neuro-psychiatrie.
J. BROUSSIN	Electroradiologie.
R. TESSIER	Pneumo-phtisiologie.
Mme J. SÉCHET	Biochimie médicale.
C. LAGARDE	Carcinologie.
C. BÉRAUD	Thérapeutique.
H. LAZARINI	Médecine légale et Médecine du travail.
J. SOUMIREU-MOURAT	Obstétrique.
G. CABANIEU	Médecine générale.
R. LE LOURD	Pneumo-phtisiologie.
L. COURAUD	Chirurgie générale.
J. BENTÉGEAT	Hématologie.
Cl. VRIGNAUD	Physique pharmaceutique.
P. SOURREIL	Dermato-vénéréologie.
L. ARNÉ	Médecine générale et thérapeutique.
Cl. MARTIN	Pédiatrie.
R. BAUTE	Cryptogamie.
V. DARGELOS	Microbiologie.
Mlle S. LARCEBAU	Toxicologie.
C. WONÉ	Médecine générale et thérapeutique.
J. JULIEN	Médecine générale et thérapeutique.
J.-J. BATTIN	Pédiatrie.
M. DALLOCCHIO	Cardiologie et maladies vasculaires.
J. AUBERTIN	Maladies infectieuses.
P. VÉRIN	Ophtalmologie.
M. GOT	Neuro-chirurgie.
J. TAVERNIER	Electroradiologie : diagnostic et thérapeutique.
J. VINCENT	Physiologie et explorations fonctionnelles.
L. CHEVAIS	Anesthésiologie.
G. GILLARDEAU	Anesthésiologie.
J. HONTON	Orthopédie et traumatologie.
M. BOMBART	Orthopédie et traumatologie.
A. HUGUES	Cancérologie.
M. SABATHIÉ	Anesthésiologie.

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

MM.	
M. PORTMANN	Oto-rhino-laryngologie.
F. BALLANGER	Urologie.
P. BIRBIS	Chirurgie générale.
J.-P. CALAMEL	Chirurgie générale.
L. TEXIER	Dermato-syphiligraphie.
H. POUYANNE	Neuro-chirurgie.
R. GENESTE	Orthopédie.
F. FONTAN	Chirurgie générale.
J. LASSERRE	Orthopédie.

AGRÉGÉS LIBRES

MM.	
G. FAUGÈRE	Obstétrique.
M. L'ÉPÉE	Médecine légale.
H. CABANIÉ	Anatomie.
L. CORCELLE	Ophtalmologie.

CHARGÉS DES FONCTIONS DE MAITRE DE CONFÉRENCES :

MM.	
P. BONJEAN	Anatomie.
M. LAHOURCADE	Parasitologie.
M. SENTENAC	Anatomie.
G. DELMON	Anatomie pathologique.
J. TRIBOULEY	Immunologie, sérologie.
F.-X. MICHELET	Stomatologie.
E. JOUZIER	Chimie biologique (Pharmacie).
L. PINSON	Oto-rhino-laryngologie.

Le Conseiller administratif, Chef des services administratifs
André ARGILAS.

L'Attaché d'administration universitaire, Directeur du cabinet :
Madame M. C. CHAPENOIRE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie

Année 1969 • Thèse n° 34

Contribution à l'Étude de l'Activation Thyroïdienne et Surrénalienne

Thèse pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement

le Lundi 3 Mars 1969

par Edouard SERVY

né le 28 Février 1943 à MARSEILLE (Bouches-du-Rhône)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM J. RIVIÈRE, Professeur . . . . . Président

P. BLANQUET, Professeur . . . . . Juges

J. FAURE, Professeur . . . . . Juges

J. JULIEN, Agrégé . . . . . Juges

Éditions Bergeret, 2, rue Bergeret - BORDEAUX
— Tél: 91-12-59 —

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A MES PARENTS

Avec toute mon affection.

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543911_0004

Aux Médecins du Centre Hospitalier de Bayonne,
et en particulier :

A Monsieur le Docteur GRENIER

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris
Ancien Chef de Clinique de la Faculté
de Médecine de Paris
Médecin Chef du Service de Pédiatrie
de l'Hôpital de Bayonne

A Monsieur le Docteur LESCA

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris
Ancien Chef de Clinique de la Faculté
de Médecine de Paris
Médecin Chef de Service de l'Hôpital
de Bayonne

A Monsieur le Docteur MAURIN

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris
Ancien Chef de Clinique de la Faculté
de Médecine de Paris
Chirurgien Chef de Service de l'Hôpital
de Bayonne

Vous nous avez fait largement bénéficier de vos connaissances pendant les trois années d'Internat que nous avons passées dans vos Services.

Nous vous remercions pour la bienveillance que vous nous avez toujours prodiguée. Permettez-nous de vous exprimer ici notre respectueux attachement.

A NOS MAITRES

DE LA FACULTE ET DES HOPITAUX DE BORDEAUX

AU SERVICE D'ENDOCRINOLOGIE

DE L'HÔPITAL SAINT-ANDRE

A Monsieur le Docteur LATAPIE

Ancien Interne des Hôpitaux de Bordeaux
Chef de Clinique Assistant des Hôpitaux de Bordeaux

Vous nous avez inspiré le sujet de ce travail et aidé dans sa réalisation.

Nous vous en sommes vivement reconnaissant.

Nous remercions

le Docteur BERNADOU

pour les documents qu'il nous a aimablement confiés.

A NOS JUGES

Monsieur le Docteur P. JULIEN

Maître de Conférences Agrégé de Médecine générale et Thérapeutique
Médecin des Hôpitaux

Monsieur le Professeur J. FAURE

Professeur de Médecine expérimentale et Physiopathologie
Biologiste des Hôpitaux, Chef de Service
Croix de Guerre 1939-1945
Croix du Combattant volontaire de la Résistance
Officier des Palmes académiques
Senior fellow de l'Institut neurologique de Montréal (Université Mc Gill)

Monsieur le Professeur P. BLANQUET

Professeur de Physique nucléaire appliquée et radiobiologie
Docteur ès Sciences physiques
Officier des Palmes académiques
Médaille de vermeil du Service de Santé de la Marine
Visiting professor de l'Université de Californie Berkeley - U.S.A.

Vous avez bien voulu nous conseiller et accepter de juger notre travail. Daignez trouver ici l'assurance de notre profonde gratitude.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur J. RIVIERE

Professeur de Séméiologie médicale
Médecin des Hôpitaux, Chef de Service
Chevalier de l'Ordre national du Mérite
Officier des Palmes académiques

Vous nous faites le grand honneur de présider cette thèse dont vous avez guidé l'élaboration avec bienveillance.

Auprès de vous, nous avons appris à connaître et aimer l'Endocrinologie. Nous sommes conscient du privlège d'avoir bénéficié de vos qualités médicales et humaines.

Nous vous présentons ici le témoignage de notre estime respectueuse et de notre reconnaissance.

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE L'ACTIVATION THYROIDIENNE ET SURRENALIENNE

SOMMAIRE

Pages

Introduction 1

Rappel pathogénique du syndrome général d'adaptation 5

- Définition - expérience originale 5
- Stimulation anté-hypophysaire 7
- Transmission hypothalamo-hypophysaire : 8
  . Releasing Factors 8
  . Rapports stress-post-hypophyse 9
- Participation surrénalienne : 11
  . Réponse au stress et son mécanisme 11
  . Rapports C.R.F. - Vasopressine 13
- Participation thyroïdienne 15

Contrôle cortico-hypothalamique de la thyroïde 17

- Lésions de l'hypothalamus 17
- Stimulations hypothalamus 20
- Stimulation du cortex cérébral 22

Essais d'isolement du T.R.F. 29

- Hypothèses BROWN GRANT et SHIBUSHAWA 29
- Le principe de GUILLEMIN 32

Activation thyroïdienne : 37

- Par la post-hypophyse :
  . chez l'animal 39
  . chez l'homme 51

Pages

- Par le stress 61
  . chez l'animal 61
  . chez l'homme 75

Nos travaux 95

- Avec la post-hypophyse 98
- Avec le sérum glucosé isotonique 100
- Avec les perfusions fictives 100

Discussion 119

Conclusions 133

INTRODUCTION

* * *

Partant des données selon lesquelles l'hypophyse est l'organe moteur des diverses glandes endocrines, notamment des cortico-surrénales, de la thyroïde et des gonades, de nombreux auteurs ont essayé au cours des vingt dernières années d'isoler ou d'utiliser les principes qui activeraient ces différentes glandes.

On s'est adressé tout d'abord aux extraits antehypophysaires dans les tests de stimulations, actuellement très connus comme le test de Querido (TSH) et le test de Thorn (ACTH). Mais l'hypophyse antérieure n'est pas l'étage directeur puisqu'elle est sous la dépendance de l'hypothalamus. Certains auteurs attribuent même à l'hypophyse postérieure un rôle intermédiaire entre ces deux glandes. D'où l'essai de stimulation des glandes par les extraits post-hypophysaires (test de Gilbert-Dreyfus).

Lors de nos tentatives d'application de cette dernière épreuve, nous devions constater, en dépit d'effets nuls ou faibles chez les sujets à fonction thyroïdienne normale, que les stimulations étaient assez efficaces chez les insuffisants thyroïdiens, même minimes, comme les "thyroïdes paresseuses" des obésités ou des états dépressifs.

Cependant, les résultats étaient difficiles à faire entrer dans une classification rigide tant ils étonnaient par leur inconstance et leur discordance selon les différents expérimentateurs .

Nous nous sommes par la suite aperçu qu'en soumettant les malades au stress de l'épreuve, en omettant volontairement de placer la post-hypophyse dans les perfusions, on stimulait aussi efficacement les glandes cibles .

Notre travail se propose de montrer la valeur du stress dans la stimulation de la thyroïde et des surrénales comparée à l'action de la post-hypophyse dans des conditions d'expérience identiques .

Nous passerons rapidement sur les surrénales au sujet desquelles de très nombreux travaux envahissent la littérature médicale pour nous consacrer à la thyroïde .

Ainsi, après avoir tenté d'exposer la pathogénie du syndrome général d'adaptation le plus simplement possible, nous parlerons des relations cortico-hypothalamo-hypophyso-thyroïdiennes. Nous rappellerons les principaux travaux des physiopathologistes et biochimistes sur le contrôle hypothalamique et cortical de la thyroïde et sur l'isolement des releasing factors (TRF) .

Nous présenterons les différentes activations thyroïdiennes réalisées chez l'animal et chez l'homme :

- par les extraits post-hypophysaires
- par le Stress

Nous exposerons ensuite nos observations en comparant nos résultats dans nos tentatives de stimulation thyroïdienne :

- par la post-hypophyse vraie en perfusion
- par le sérum glucosé isotonique
- par la perfusion fictive .

Nous étudierons enfin ces données selon nos méthodes de mesure de l'activité des surrénales et de la thyroïde; puis selon les différents types de malades ayant servi à notre expérimentation, notamment les obèses et les personnalités névrotiques .

Nous essaierons enfin de mettre en évidence la valeur d'une stimulation corticale par rapport aux extraits hypophysaires pour faire la part de ce qui revient au Stress ou aux releasing-factors .

***

RAPPEL DU SYNDROME GENERAL D'ADAPTATION ET SA PATHOGENIE

***

QU'EST-CE QUE LE STRESS ?

Le mot stress est un terme anglais . Il signifie littéralement force, poids, violence et exprime la condition dans laquelle se trouve un corps déplacé de sa position d'équilibre par une force, mais qui tend à récupérer son équilibre . Ainsi dans ce mot se trouve la notion d'une agression imposée et celle d'une riposte .

EXPERIENCE ORIGINALE

En 1936, Hans SELYE (143-144) à Montréal isole le syndrome général d'adaptation en décrivant spécialement le Stress . Il montre que l'individu s'adapte à l'agression en mettant en jeu une sécrétion de l'hypophyse antérieure (A.C.T.H.) qui stimule la cortico-surrénale suscitant ainsi des réactions salutaires pour l'organisme .

Dans son expérience fondamentale, SELYE injecte à différents animaux des extraits d'ovaire et constate : une hypertrophie des surrénales, une atrophie

thymolymphatique et des ulcérations gastro-intestinales. Puis il refait les mêmes injections sur 4 lots différents d'animaux :

- les premiers sont surrénalectomisés, ils meurent sans présenter les réactions tissulaires précédentes .
- les seconds sont aussi surrénalectomisés, mais on leur injecte des extraits totaux surrénaux . Ils présentent alors une atrophie thymo-lymphatique et des ulcérations gastro-intestinales .
- les troisièmes sont hypophysectomisés . Chez eux ne surviennent que des ulcérations gastro-intestinales .
- les derniers sont hypophysectomisés puis on leur injecte des extraits hypophysaires . On constate à nouveau toutes les réactions tissulaires du début .

Il conclut à la nécessité de l'axe hypophyso-surrénalien pour la défense de l'organisme en mentionnant que des facteurs neuro-végétatifs et diencéphaliques peuvent seuls être responsables des ulcérations digestives .

Au niveau d'autres glandes endocrines des travaux ultérieurs montrent qu'il s'opère aussi des modifications au cours du Stress . Parmi celles-ci :

- la médullo-surrénale
- la post-hypophyse qui semble sécréter de la Vasopressine et peut-être aussi de l'Ocytocine .
- l'anté-hypophyse qui sécrète :
  . un peu de S.T.H.
  . de l'A.C.T.H. bien entendu, stimulant la cortico-surrénale
  . à un moindre degré la T. S. H. entraînant des modifications au niveau de la thyroïde .

STIMULATION ANTE-HYPOPHYSAIRE

Comment sont libérées les hormones anté-hypophysaires au cours de l'agression ? Trois facteurs joueraient un rôle dans la stimulation de l'anté-hypophyse.

1°- Le facteur tissulaire :

Au niveau des tissus existe une excitation locale mettant en jeu le para-sympathique qui se traduit par une sudation, une hypoglycémie, une brève vaso-dilatation .... provoquant une augmentation des éosinophiles .

2°- Le facteur humoral :

L'Adrénaline sécrétée dans le sang (CANNON) provoquerait la sécrétion d'A. C. T. H. L'adrénaline libèrerait aussi la vaso-pressine de la post-hypophyse .

3°- Le facteur nerveux :

Selon que l'agression est neurotrope ou systémique, la transmission du Stress aux centres nerveux diffère :

- si l'agression est neurotrope c'est-à-dire qu'elle s'adresse au système nerveux périphérique (traumatisme), au système neuro-végétatif, aux organes sensoriels (sons, lumières .....) ou purement au psychisme (émotions , contentions); elle fait libérer l'A.C.T. H. par un processus mettant en jeu l'axe cortex-étage sous cortical-hypothalamus postérieur-anté-hypophyse .

- si l'agression est systémique, c'est-à-dire due à une modification du milieu intérieur (volémie, équilibre hydro-minéral, ionique, osmotique .....), elle peut agir

par un processus direct : l'hypophyse antérieure libère l'A.C.T.H. quand la teneur du sang passant à son niveau est modifiée . Mais elle peut aussi agir par le processus neurotrope que nous allons détailler .

Les influx nerveux déclenchés par le Stress empruntent des circuits organisés de telle façon qu'ils dirigent les stimuli qui les parcourent . Il existe 4 circuits :

1- La voie du système réticulé qui amplifie et transmet les stimuli qui viennent des organes des sens, des viscères et du milieu extérieur .

2- La voie du système rhinencéphalique, en rapport avec l'olfaction, l'odorat, la faim, la soif .....

3- La voie épithalamo-mésenchymateuse pour les incitations humorales .

4- enfin et surtout la voie cortico-sous-corticale (la lumière, la copulation, la peur, les émotions ..)

Ces 4 circuits sont reliés entre eux et constituent un système global qui fait converger les influx vers l'hypothalamus postérieur .

TRANSMISSION HYPOTHALAMO-HYPOPHYSAIRE

1°- Releasing Factors (146)

L'hypothalamus postérieur stimule l'hypophyse antérieure par l'intermédiaire de Releasing Factors (R. F.) Les R. F. sont des neuro-secrétats probablement élaborés dans la substance grise non différenciée de l'hypothalamus et transmis par un tractus fibreux, des fibres non myélinisées . Ce tractus Tubéro-Hypophysaire se rend

de l'hypothalamus postérieur à la tige de l'hypophyse . Là, les neurosécretats passent dans les capillaires sinusoïdes de l'éminence médiane pour se distribuer à tout le lobe antérieur de l'hypophyse et stimuler ainsi la sécrétion d'A.C.T.H. , T.S.H., S.T.H. et de gonadostimulines .

Mais, les noyaux hypothalamiques secrétant les différents R.F. n'ont pu être encore bien isolés malgré les différentes expériences pratiquées sur les animaux (destruction, stimulation électrique de zones minuscules) et malgré la certitude actuelle de l'existence d'un feed-back, glandes cibles-hypothalamus prouvé par des micro-implantations de cortisone et de tyroxine dans l'hypothalamus (GREER-YAMADA) (163) .

2°- Rapports Stress-post hypophyse

La sécrétion de Vasopressine et d'Ocytocine est indépendante de celle des R. F. du moins en ce qui concerne les critères anatomiques et histologiques .

Vasopressine et Ocytocine sont deux polypeptides très proches l'un de l'autre mis en évidence en colorant histologiquement la cystine qu'elles contiennent par l'hématoxyline chromique (coloration de Gomori) . On est maintenant certain que ces deux hormones sont sécrétées par les noyaux hypothalamiques antérieurs : Supra-Optique (N.S.O.) et Para-ventriculaire (N.P.V.) pour se diriger vers le lobe postérieur de l'hypophyse par le tractus Supra-optico-hypophysaire. Ce neuro-sécrétat est entièrement véhiculé par les fibres nerveuses . Il n'y a pas de communication vasculaire .

Cependant, après la découverte récente du "Corticotrophin Releasing Factor " (C.R.F.) ou principe de GUILLEMIN (82), celui-ci remarque que :

- le C. R. F. est un complexe protéique voisin de la Vasopressine
- on peut l'isoler de l'hypophyse postérieure où il paraît être stocké .

On constate parallèlement au cours du stress:

1- Une libération de vasopressine et d'ocytocine montrée dès 1948 par VERNEY . Celle-ci est plus ou moins abondante selon l'intensité et la durée du Stress (FAURE et PAUTRIZEL) (56) (FENDLER) (57) .

2- Une diminution considérable du taux de vasopressine dans l'hypophyse (FAURE) (54) .

3- Une mobilisation des neuro-hormones des noyaux hypothalamiques N.S.O. et N.P.V. vers l'hypophyse postérieur (RONDIER- L'HUILLIER-MARCHADIER - THUILLIER) (133) .

Certains chercheurs essaient alors de donner un rôle à la post-hypophyse dans le mécanisme du stress:

1- MIALHE-VOLOSS (109) en 1952 pense que les extraits post-hypophysaires peuvent faire libérer l'A.C.T.H. de l'hypophyse antérieure d'où les nombreux travaux entrepris par la suite sur les stimulations des cortico-surrénales par les extraits post-hypophysaires .

2- D'autres auteurs (SAFFRAN et SCHALLY) (136) (ROYCE et SAYERS) (135) estiment que la post-hypophyse sécrétée a un effet corticotrope direct puisque capable à fortes doses d'activer les surrénales d'animaux hypophysectomisés . Selon ces derniers, seul le C.R.F. peut faire sécréter l'A.C.T.H.

PARTICIPATION SURRENALIENNE

1°- Réponse au Stress et son mécanisme .

Comme le montrent les travaux de SELYE(143) le Stress provoque :

1- des modifications locales, anatomo-histologiques et chimiques : une hypertrophie des surrénales avec au niveau du cortex une raréfaction des granulations lipidiques et de la réserve en vitamine C . On y trouve peu de minéralo-corticoïdes et les gluco-corticoïdes ont disparu alors qu'au niveau de l'hypophyse antérieure l'A.C.T.H. est très augmenté et dans l'hypophyse postérieure la Vasopressine a considérablement diminué .

2- Des modifications hormonales : augmentation de sécrétions d'A.C.T.H. provoquant une hypersécrétion de glucocorticoïdes mesurée par l'augmentation de leurs métabolites urinaires et plus directement du cortisol plasmatique .

Par la suite, des travaux qu'il n'est pas besoin de rappeler tant ils ont envahi la littérature médicale, ont confirmé ces résultats chez les animaux et chez l'Homme. Les animaux étaient soumis à toutes sortes d'expériences et les hommes à des épreuves nombreuses et variées (courses de voiture, match de foot-ball, examens scolaires, entrevues psychiatriques, projections de film d'horreur .....) .

En clinique, on applique l'épreuve au Stress Aspécifique (fièvre, hypoglycémie insulinique) (43) qui est considérée comme une excitation indirecte de l'anté-hypophyse par l'intermédiaire de l'hypothalamus .

1- La fièvre provoquée par exemple par une injection intra-veineuse de polysaccharides bactériens (Pyréxal)en entraînant normalement une augmentation significative des corticoïdes plasmatiques mais ne prêtant guère à une estimation quantitative .

2- Le test de l'hypoglycémie insulinique proposé en 1953 par SENDRAIL . Une chute de la glycémie atteignant au moins 30% du taux glycémique de base entraîne une hypersécrétion d'A.C.T.H. Celle-ci est attestée par la chute des éosinophiles sanguins,par l'augmentation des corticoïdes plasmatiques et de l'excrétion urinaire des 17 cétostéroïdes et 17 hydroxystéroïdes .

Comment est provoquée la sécrétion d'A.C.T.H. ?

Les agressions entraînent une sécrétion par l'hypothalamus de manière directe ou par le secours d'un principe adrénergique du C.R.F. (corticotrophin releasing factor) isolé par GUILLEMIN (1956-57 et 59) in vivo et in vitro . Ce principe est un complexe protéique contenant 8 polypeptides . Il est à noter que deux variétés au moins de C.R.F. ont plus tard été isolées :α C.R.F. et β C.R.F. qui entreraient comme précurseurs dans la synthèse de l'A.C.T.H. oligopeptide à 26 acides aminés . La structure de l'α C.R.F. s'apparente à celle de l'α M.S.H. α C.R.F. est peu actif et possède un poids moléculaire élevé . Le β C.R.F. qui s'apparente à la Vasopressine est plus actif et son poids moléculaire plus faible .

Cette substance se trouve donc en premier lieu et en grande quantité dans l'hypothalamus , dans

l'hypophyse antérieure et postérieure, dans le cortex cérébral et aussi dans les divers tissus de l'organisme (même dans l'intestin) .

Le tractus Tubéro-hypophysaire puis les capillaires du système porte hypophysaire l'amènent dans l'hypophyse antérieure où elle fait libérer l'A.C.T.H.

2°- Rapports C.R.F. - Vasopressine.

C.R.F. et Vasopressine sont de structure différente mais leur parenté biochimique rend très difficile la purification . La chromatographie sur papier et l'électrophorèse ne peuvent pas les séparer, mais la chromatographie sur résine donne 2 pics bien distincts . Le C.R.F. n'a pas d'action vasopressive mais la vasopressine agit-elle sur l'antéhypophyse en libérant l'A.C. T. H. ?

Cette action corticotrope de la vasopressine semblerait être mise en évidence par de nombreux travaux sur les animaux , conformément aux résultats obtenus avec les extraits post-hypophysaires totaux (MIALHE-VOLOSS,)(109) (STUTINSKI) (153) ; la vasopressine (MARTINI) (106), la lysine vasopressine (MAC DONALD) (102) .

J. DECOURT, E. BERNARD WEIL, Mlle BLANPIN (12) (1956) proposent son application en clinique comme méthode de stimulation . 5 unités de post-hypophyse sont administrées dans 500 cm^3 de sérum physiologique en perfusion intra-veineuse lente avec pour contrôle, le dosage des corticoïdes réducteurs éliminés dans l'urine . L'intérêt de cette épreuve est de permettre de différencier les hypocorticismes en rapport avec l'absence d'incitation hypothalamique et la carence de leur intermédiaire humoral au niveau de l'anté-hypophyse . Mais ils sont amenés à utiliser tour à tour au lieu d'un extrait hypophysaire insuffisamment défini, soit de la vasopressine, soit une fraction post-hypophysaire à action C.R.F. pratiquement dépourvue de vasopressine et d'ocytocine .

Mais, les variations obtenues étant souvent faibles et mal interprétables, on propose de pratiquer la stimulation sous freinage par la dexaméthasone artifice qui paraît sensibiliser l'épreuve mais en prolonge la durée . D'autre part, la perturbation hormonale est trop transitoire pour être jugée sur le chiffre de l'élimination urinaire des 24 heures; aussi ils substituent aux contrôles urinaires, des dosages de corticoïdes plasmatiques avec seulement 4 heures de perfusion, ce qui semble donner de meilleurs résultats .

Mais, les résultats sont difficiles à interpréter:

1- Le rôle d'un contaminant éventuel n'est pas à écarter . Les extraits post-hypophysaires n'étant pas toujours très purs, si on injecte de la Vasopressine, on injecte en même temps des "releasing factors" qui peuvent contrarier l'effet attendu avec la Vasopressine . Certains auteurs dont GUILLEMIN (82) et PRIVAT de GARILHE (123) pensent que la Vasopressine n'est pas en cause, mais plutôt le C.R.F. stocké dans la post-hypophyse qu'ils ont pu y isoler . D'autre part, il a été reconnu que certains extraits post-hypophysaires contenaient de même de faibles doses d'A.C.T.H. (RAPPAPORT) (127) .

2- Une action directe des extraits post-hypophysaires sur la surrénale n'est pas exclue . Même si l'on considère qu'ils entraînent une sécrétion d'A.C.T.H. endogène, il est possible que cette action se double d'une incitation directe sur la glande (ROYCE et SAYERS) (135) ; ce qui ne permettrait plus de distinguer les hypocorticismes d'origine hypophysaire ou hypothalamique .

3- L'extrait post-hypophysaire provoquerait souvent un effet stressant aspécifique : manifestations d'intolérance (pâleur, douleurs abdominales, sensations de malaise) (127) .

4- L'épreuve en elle-même pourrait entraîner aussi un stress aspécifique . Cette dernière critique semble rejetée par J. DECOURT et M. F. JAYLE (44) après avoir montré que la perfusion intra-veineuse de sérum glucosé isotonique ou de sérum salé n'augmente pas le taux de corticoïdes urinaires .

En conclusion, il semble difficile de superposer l'action des extraits post-hypophysaires et celle du C.R.F.

PARTICIPATION THYROIDIENNE

Aux alentours de 1950, plusieurs auteurs introduisaient la notion d'hyperactivité de la thyroïde au cours du Stress :

- soit en se basant sur des critères histologiques : SOFFER -(149), RUYMANTSEV (144), ROMANI (132) ,
- soit à l'aide de l'iode radio-actif : HILL-REISS - FORSHAM-THORN (91) WILLIAMS-JAFFE-KEMP (161) .

A la suite d'une agression, l'anté-hypophyse sécrète de la thyréostimuline et des réactions très précoces apparaissent . Les effets seraient fonctionnellement comparables à ceux qu'elle exerce sur la cortico-surrénale . Ils correspondent dans l'un et l'autre cas aux manifestations observées après l'injection de leurs stimulines respectives . Mais certains points restent encore obscurs, notamment le T R F n'a pas encore été véritablement identifié comme le C.R.F. malgré les nombreux travaux actuels qui tendent à l'isoler .

***

CONTROLE CORTICO-HYPOTHALAMIQUE DE LA THYROIDE

***

Il est certain que le système nerveux central influence l'activité des ovaires, des cortico-surrénales et de la thyroïde .

L'application de la stimulation électrique par stéréotaxie de différentes zones du système nerveux central en vue d'isoler une zone thyréotrope a fait l'objet de travaux peu nombreux . Par contre, les expérimentateurs ont beaucoup utilisé la stéréotaxie pour provoquer des lésions sélectives qui entraîneraient une inhibition de la fonction thyroïdienne .

I - LESIONS DE L'HYPOTHALAMUS

Il serait bon de rappeler quelques expériences faites dans le but d'isoler totalement ou partiellement l'hypophyse du système nerveux central .

1°- Transplantation d'hypophyse :

Von EULER-HOLMGREN (52) soumettent au stress du froid des lapins hypophysectomisés dont ils transplantent cette glande au niveau de l'œil . Ils ne constatent

pas d'inhibition de la fonction thyroïdienne . Par contre, cette inhibition n'est pas non plus constatée après une anesthésie de 24 heures .

2°- Section de la tige pituitaire :

BROWN GRANT , HARRIS et REICHLIN (31) interposent une plaque de métal entre hypothalamus et hypophyse . Ils n'obtiennent pas de réponse thyroïdienne au stress .

3°- Lésions provoquées par stéréotaxie:

a) Destruction des noyaux ventro-médians et supra-chiasmatiques GREER, (77), BOGDANOVE et HALMI (20) .

Par stéréotaxie, ils détruisent ces zones sélectives chez des rats préalablement traités au propyl-thio-uracile(P.T.U.). Ils préviennent ainsi la réaction normale à cette drogue, c'est-à-dire l'apparition d'un goître, sans empêcher l'augmentation de la fixation d'I^{131}.

Ce qui amena GREER à émettre l'hypothèse de l'existence de 2 hormones thyréotropes hypophysaires appelées l'une "facteur de croissance" nécessitant un hypothalamus intact, l'autre "facteur de métabolisme" stimulant le métabolisme de l'iode et indépendant de l'hypothalamus .

FLORSHEIM (61) constate que dans les mêmes conditions on observe au contraire une diminution du taux de sécrétion de l'hormone marquée .

b) Destruction de la partie antérieure de l'éminence médiane par GANONG et coll. (66) chez le chien . Cette lésion abaisse la fixation de l'I^{131} par la thyroïde jusqu'à un taux voisin de celui des hypophysectomisés alors que des lésions situées dans d'autres régions de l'hypothalamus ne modifient pas cette courbe. Il pense qu'il existe "une réponse endocrinienne typique pour chaque site hypothalamique" .

c) Des lésions des noyaux para-ventriculaires par PURVES (126) augmentent la sensibilité du mécanisme thyréotrope à l'action inhibitrice de la tyroxine .

d) Destruction de l'hypothalamus antérieur des rats par d' ANGELO et TRAUM (5) et REICHLIN (28) qui localisent la zone thyréotrope puis FAURE BLANQUET, CROIZET, MEYNIEL (55) la limitent :

Leurs travaux sont d'autant plus intéressants qu'ils pratiquent un bilan thyroïdien complet en mesurant: le poids de la thyroïde , la fixation de l'iode à 48h et la concentration hormonale plasmatique . Ils concluent qu'il existe des zones où les lésions sont inefficaces : éminence médiane suprachiasmatique, noyau ventro-médian, noyau para-ventriculaire, le début du noyau ventro-médian et la base antérieure du noyau supra-chiasmatique . Ils délimitent ainsi la région où les lésions sont efficaces :

" zone à grand axe oblique de bas en haut et d'arrière en avant occupe la portion médiane de l'aire hypothalamique antérieure, s'étend du noyau arqué au bord inférieur du para-ventriculaire affleurant l'aire pré-optique et les suprachiasmatiques " (voir le schéma) .

Il ressort de ce résumé des nombreux travaux concernant les lésions de la zone thyréotrope de l'hypothalamus , que les modifications du métabolisme thyroïdien sont dues à une diminution du taux de T.S.H. circulant .

Mais toutes ces méthodes nécessitent une intervention d'où obligatoirement la survenue d'un stress important donc aspécifique qui pourrait modifier la fonction thyroïdienne .

TOBIAS et BLANQUET (15) sans utiliser la stéréotaxie, donc sans intervention, pratiquent les mêmes lésions avec un faisceau de particules de haute énergie provenant du cyclotron de Berkeley . Ils obtiennent la même réponse thyroïdienne en éliminant le facteur stressant .

Ainsi sont connues les aires de l'hypothalamus qui apparaissent nécessaires pour effectuer les échanges réflexes dans l'activité thyroïdienne en réponse aux stimulations extérieures .

II - STIMULATIONS ELECTRIQUES DE L'HYPOTHALAMUS

Dans ce domaine, c'est l'école de HARRIS qui est à la base des travaux les plus intéressants . C'est d'ailleurs HARRIS lui-même qui fait les premières expériences avec GREEN (76) en 1947 en mesurant chez les lapins,après des stimulations prolongées, la consommation d'oxygène . Aucune différence notable n'est alors trouvée, ce qui semble être un argument défavorable pour la valeur du métabolisme de base comme critère de l'activité thyroïdienne .

Ils notent cependant, lors des mêmes expériences, une augmentation de la sécrétion de vasopressine .

COLFER (34) stimule l'hypothalamus pendant 4 périodes de une heure espacées en deux jours obtenant des signes d'hyperactivité thyroïdienne histologique chez des lapins et des rats .

DEL CONTE - RAVELLO- STUX (35) constatent que des chocs électriques appliqués à travers le crâne de 10 cobayes entraînent une augmentation de concentration de T. S. H. plasmatique après une demi-heure de stimulation .

D'ANGELO (4) retrouve une augmentation de la fonction thyroïdienne chez des rats en mesurant le taux de libération des hormones marquées par I^{131} .

HARRIS et WOODS (88) rapportent les résultats les plus complets avec des lapins . Leur méthode de stimulation est intéressante car peu "stressante" . La seule agression est la pose d'une électrode introduite entre peau et crâne longtemps avant l'expérimentation . L'animal est libre , sa tête étant placée dans un champ électromagnétique variable .

Les stimulations sont appliquées pendant des périodes prolongées de 24 à 72 heures dans différentes aires de la région hypothalamo-hypophysaire . Son effet sur l'activité thyroïdienne est mesuré par le taux de fixation d' I^{131} et le PBI ^{131} plasmatique .

Ils constatent une activité thyréotrope nette quand la stimulation est exercée dans la partie antérieure de l'éminence médiane adjacente au noyau supra optique, ce qui rejoint les résultats obtenus par des lésions . La stimulation d'autres aires hypothalamiques plus postérieures ou supérieures est inefficace .

La sécrétion de vasopressine mesurée de façon concomitante est augmentée pour la majeure partie des animaux .

Un point cependant reste à élucider :

On sait que la stimulation d'une aire très voisine provoque la sécrétion d'A.C.T.H. par l'hypophyse antérieure de GROOT et HARRIS (81) (1950) , or, l'augmentation d'hormone cortico-surrénale circulante inhibe l'activation thyroïdienne BROWN GRANT - HARRIS - REICHLIN (30) . La thyroïde devrait donc subir par contre-coup une diminution de sa sécrétion hormonale ou un freinage de son hyperactivité .

En effet, HARRIS et WOODS (88) en reprenant les mêmes expériences après surrénalectomie ou par freination hypophysaire par de fortes doses de cortisone , remarquent une activation de la thyroïde plus constante et plus importante .

Ils constatent par ailleurs que chez 20 lapines où les électrodes sont situées incidemment dans le tuber cinereum, la survenue d'ovulation après stimulation .

III - STIMULATION ELECTRIQUE DU CORTEX CEREBRAL .

Une zone cérébrale à cheval entre le lobe temporal et le lobe du corps calleux semble avoir une intime relation avec plusieurs glandes endocrines .

Deux régions attirent particulièrement l'attention des chercheurs . Il s'agit du lobe limbique de Broca et du noyau amygdalien .

- le lobe limbique ou gyrus fornicatus est l'ensemble des connexions disposées autour du hile de l'hémisphère cérébral et en relation avec l'appareil olfactif . Il correspond en réalité à deux lobes : l'un supérieur ou péricalleux, c'est le lobe calleux, l'autre inférieur ou sous-calleux , c'est le lobe de l'hippocampe .

Les travaux de PORTER (122) et SETEKLEIV, SKANG et KAADA (145) ont déjà démontré le rôle du système limbique dans la régulation nerveuse autonome des sécrétions gonadotropes et corticotropes .

- le noyau amygdalien ou nucléus amygdaloïdeus est une dépendance corticale de la circonvolution de l'hippocampe . Il correspond au genou de l'hippocampe en rapport en avant avec la surface postérieure de l'orbite .

La stimulation électrique de cette zone par OKINAKA et coll. (115) (1960) montre une relation avec la fonction hypophyso-surrénalienne .

Puis YAMADA et GREER (80) sont les premiers à rechercher un effet thyréotrope . Pars destruction bilatérale des noyaux amygdaliens chez des chiens , ils empêchent l'apparition d'un goître après préparation par une drogue goîtrogène : le propylthiouracil .

Plus récemment SCHIZUMA-OKINAKA et coll. (139) (1965) tentent de mieux localiser la zone thyréotrope . Après un régime sans iode de 7 jours, ils donnent 500 µc d'I^{131} à des chiens . Ils placent une électrode monopolaire soit au niveau du noyau amygdalien soit sur la surface postérieure de l'orbite, soit au niveau de la circonvolution de l'hippocampe . Puis, sous anesthésie , provoquent par stéréotaxie une stimulation électrique de 2 à 3 volts toutes les 3 secondes pendant 15 minutes . Enfin, toutes les deux heures, ils prélèvent du sang avec lequel ils calculent le taux d'I^{131} total et le PBI^{131} .

Ils constatent que si l'électrode est située sur le noyau amygdalien ou la surface postérieure de l'orbite, il n'y a pas de réponse thyroïdienne nette . Par contre s'ils stimulent la circonvolution de l'hippocampe, une augmentation des constantes thyroïdiennes est observée, ainsi qu'une augmentation du taux de TSH plasmatique . L'hypophysectomie empêche cette réponse thyroïdienne .

Ainsi il semble que la circonvolution de l'hippocampe soit la zone thyréotrope centrale . Mais par quelle voie la stimulation du lobe limbique se transmet-elle à l'hypophyse ? Il est vraisemblable qu'elle passe par l'hypothalamus . Cependant on est encore dans le doute pour la détermination du trajet Hippocampe-Hypothalamus . Passe-t-il par le ganglion de l'habenula ? MESS (108) rapporte que la destruction de l'habenula du rat empêche le développement du goître induit par le propyl-thio-uracile . Mais YAMADA (163) ne retrouve pas de changement particulier dans la fonction thyroïdienne après ablation électrique du ganglion de l'habenula, de l'épiphyse et de l'aire sous commissurale . Par contre, HOLBAN et coll. (92) pensent que l'épiphyse est un relais important dans la transmission des influx thyréotropes comme nous le verrons dans le chapitre de l'activation par le Stress chez l'animal .

Ces travaux nous apportent la preuve que non seulement, nous pouvons activer la thyroïde par la stimulation de l'hypothalamus antérieur dont l'aire thyréotrope est bien délimitée, mais encore qu'au-dessus de l'hypothalamus, le centre cortical de commande thyroïdienne semble être situé dans le lobe de l'hippocampe .

*

CORRESPONDANCE DE CES NOTIONS CHEZ L'HOMME

1°- Au niveau de l'hypothalamus

Selon SHEEHAN (146) :

" Il faut agir avec une grande prudence dans les constatations tirées des travaux faits sur les animaux (rats, lapins ....) . L'hypothalamus de l'homme est très différent " .

En effet, d'après les résultats histologiques après nécropsie, on peut ainsi classer les noyaux hypothalamiques humains connus actuellement :

1- Noyaux fibrillaires :
- . Tubercules mamillaires
- . Noyaux tubéraux latéraux

2- Noyaux cellulaires :
- . Noyau supra optique
- . Noyau Para ventriculaire
- . Complexe tubero-mamillaire .

Ces noyaux sont reliés à l'hypophyse par les tractus supra-optico-hypophysaire et tubero-hypophysaire.

3- Noyaux potentiels : le noyau sous-ventriculaire qui n'existe pas dans l'hypothalamus normal, mais qui dans quelques circonstances peut devenir visible, ses cellules s'étant hypertrophiées (après la ménopause, en fin de grossesse, chez des ovariectomisées) et certains autres noyaux hypothalamiques qui n'ont jamais été retrouvés chez l'homme . Il s'agit des noyaux :

- pré-optique
- ventro-médian
- dorso-médian
- infundibulaire
- arqué .

Ainsi, les aires de commande des "releasing factors" seraient pour les gonadotrophines dans le plancher du IIIème ventricule, pour la somatotrophine près des noyaux para ventriculaires , pour l'A.C.T.H. et la T.S.H. dans l'hypothalamus antérieur . La zone de GREER serait située entre le Chiasma optique et les noyaux paraventriculaires .

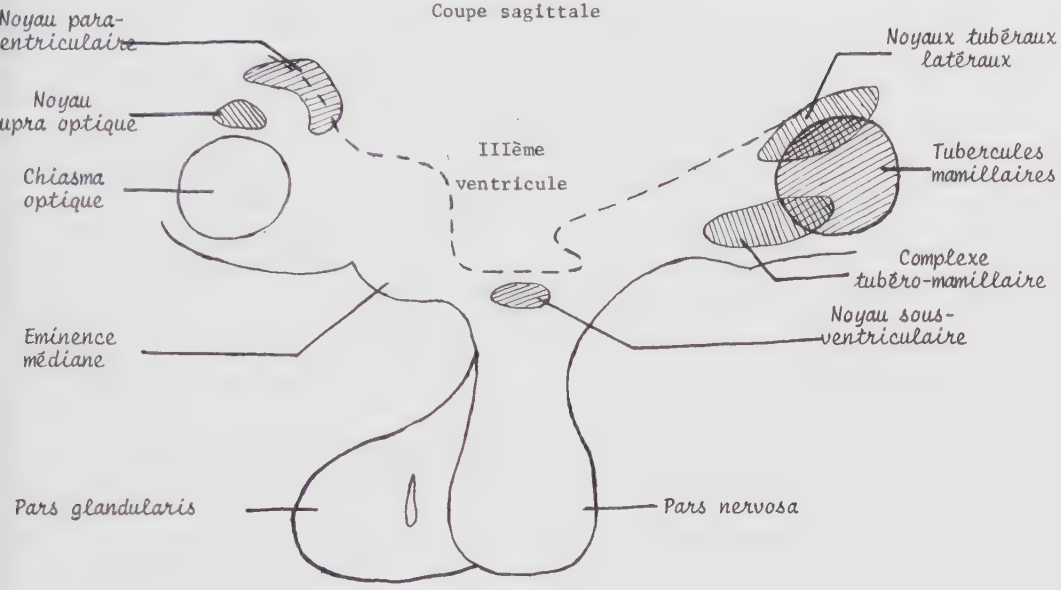
2°- Au niveau du cortex cérébral et de l'étage sous-cortical .

Il n'existe pas à notre connaissance des travaux cliniques ni anatomo-pathologiques pouvant confirmer les hypothèses faites après expérimentation chez les animaux .

***

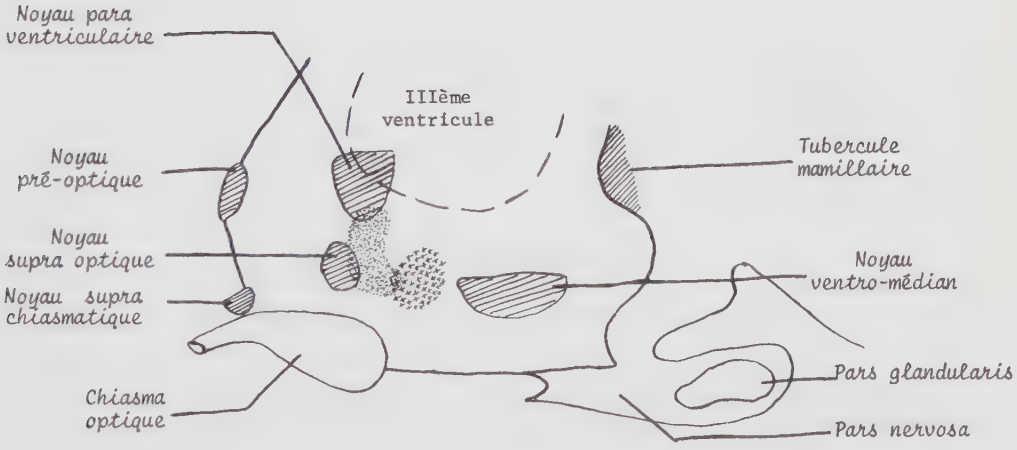
HYPOTHALAMUS DE L'HOMME

Coupe sagittale



HYPOTHALAMUS DU RAT

Coupe sagittale



ZONE THYREOTROPE, délimitée :

par les premières expériences

par les Travaux de
FAURE, BLANQUET, CROIZET.

ESSAIS D'ISOLEMENT DU T. R. F.

***

I - LES THEORIES DE BROWN-GRANT et SHIBUSHAWA

Par quels mécanismes l'hypothalamus exerce-t-il son action sur la fonction thyréotrope de l'hypophyse ?

Avant 1960, deux théories étaient en présence ;

- La première de BROWN GRANT pensant que l'hypothalamus ne joue qu'un rôle de filtre ,

- La seconde de SHIBUSHAWA affirmant l'existence d'un facteur humoral synthétisé par l'hypothalamus antérieur qui favoriserait la décharge de T. S. H.

Théorie de BROWN-GRANT (28)

La régulation se ferait par le taux "effectif" d'hormones thyroïdiennes pénétrant dans l'anté-hypophyse avec le sang des vaisseaux portes . Les hormones seraient en grande partie dégradées ou inactivées par l'hypothalamus fonctionnant comme un filtre . Le sang parvenant à l'anté-hypophyse serait alors appauvri en thyroxine et les cellules hypophysaires spécialisées répondraient par une augmentation de la synthèse de T.S.H.

Cette hypothèse est fondée sur le fait que la thyroxine marquée est fortement concentrée dans la région hypothalamo post-hypophysaire . L'auteur invoque également la possibilité d'une destruction de l'hormone thyroïdienne à ce niveau .

A la recherche d'un facteur neuro-humoral :

- De nombreuses expériences ont pu montrer que l'injection d'extraits hypothalamiques produisait une stimulation de la thyroïde par décharge de T.S.H. Elles étaient pratiquées chez le chien, le lapin, le rat, la souris . BORELL (22) , BARTHOLOMEI MARCHETTO (8), CURRI FEDELI (42), OTTAVIANI AZZALI (116) , SPIGOLON (150) SHIBUSHAWA (142) SCHREIBER (135) .

- A la suite de la découverte de la neuro-sécrétion hypothalamique et de son observation in vivo, GREEN et HARRIS (76) se basent sur des arguments d'ordre morphologique . La vascularisation porte et le plexus des fibres nerveuses d'origine hypothalamique entourant la tige pituitaire et l'éminence médiane permet de penser qu'il se produit un passage de substances d'origine hypothalamique dans le sang irriguant l'hypophyse .

- SHIBUSHAWA et coll. (147) en 1956 isolent de l'hypothalamus une fraction thyréostimulante . Ce sont eux qui ont introduit le terme T.R.F. . Leurs résultats peuvent se résumer ainsi :

a) L'administration à des chiens intacts d'un extrait d'hypothalamus, de sang ou d'urine de chien produit une augmentation de décharge d'hormone thyréotrope dans le sang . La décharge de T.S.H. est mesurée sur le cobaye par une courbe de fixation d' I^{131} .

b) L'extrait hypothalamique est purifié sur résine échangeuse d'ions Dowex 50 et une fraction active (T 9) est isolée , c'est probablement un peptide . Plus récemment ABE (1) (1961) montrait qu'on pouvait également isoler ce principe dans l'urine par chromatographie sur Dowex 50 .

Cette fraction provoque une décharge de T.S.H. chez le rat mesurée par comptage de la radio-activité entre 4 et 8 heures après l'administration de I^{131} .

c) Après lésion de la région suprachiasmatique chez le rat, la fonction thyroïdienne est fortement diminuée ; elle peut être augmentée à nouveau par l'administration de cet extrait, comme le montrent les mesures du poids de la thyroïde, de la fixation d' Iode et du rapport T/S .

d) A la suite de lésions comparables chez le chien, le T.R.F. disparaît de l'hypothalamus antérieur, de la post-hypophyse, du liquide céphalo-rachidien, du sérum et de l'urine où l'on pouvait le déceler avant l'intervention . Il réapparaît très lentement, sa concentration maximum se trouvant au bout de 4 semaines dans l'hypothalamus antérieur et non dans la post-hypophyse comme c'est le cas chez l'animal normal .

SHIBUSHAWA conclut ainsi : le centre régulateur de la thyroïde situé dans l'hypothalamus antérieur produit un facteur neuro-humoral stimulant la sécrétion de T.S.H. Le principe actif apparaît dans le système circulatoire et le liquide céphalo-rachidien ; il est inactivé par le foie et finalement excrété dans l'urine . Son activité se manifeste chez plusieurs espèces animales .

Mme CROIZET (40) reprenant la technique de SHIBUSHAWA injecte le principe isolé au rat . Ce produit entraîne dans les premières heures qui suivent son injection, une augmentation notable de la quantité d'hormones thyroïdiennes dans le plasma .

II - LE PRINCIPE DE GUILLEMIN .

LIBERT O. (100) a pu reproduire ces résultats en administrant à des rats non lésés un extrait brut d'hypothalamus . Il provoquait la sécrétion de T.S.H. contrôlée par la mesure de la libération d'hormone marquée par comptage de la radioactivité au niveau de la thyroïde; il pense que le T.R.F. serait identifiable à la M.S.H. qui aurait une action extra-pigmentaire comme cela était aussi proposé par COURRIER-CEHOVIC (38) , BOWERS (25), ARIMURA (6) . En effet les extraits d'éminence médiane stimulent la thyroïde, mais de nouveaux problèmes sont posés après isolement dans l'éminence médiane, en plus de la vasopressine et de la M. S. H., de fortes doses de T.S.H.

REICHLIN (128) étudiant chez la souris des extraits d'éminence médiane dont il supprime la T.S.H. par chromatographie sur Séphadex démontre la présence d'une activité thyréostimulante résiduelle, qui est inhibée chez la souris sous thyroxine . Il pense que cette substance est le T.R.F. car pour lui l'Ocytocine est incapable d'activer la thyroïde et la vasopressine exerce un effet trop faible et inconstant sur la radio-activité sanguine de l'animal normal ou partiellement thyroxinisé . Donc seule la M.S.H. agirait .

SCHREIBER (140) a examiné l'activité thyrotrophique des extraits hypothalamiques de bœuf et de lapin . Dans ses premières études, il a essayé de relier l'activité phosphatase acide de la pituitaire à l'activité thyrotrophique des extraits hypothalamiques . Ces données quoique suggestives, n'établissent pas l'existence du T.R.F. Mais,plus récemment, une fraction non protéique libérant de la T.S.H. à partir de la pituitaire incubée a été isolée, des extraits hypothalamiques par chromatographie sur séphadex et électrophorèse de haut voltage . La preuve que ce matériel agit in vivo est plus limitée . Apparemment , la substance est inefficace même à fortes doses chez le rat intact, mais quand elle est administrée en contact direct avec des transplants pituitaires intra-oculaires, l'action T.R.F. se manifeste par l'augmentation du poids thyroïdien de l'hôte hypophysectomisé . Chez le cobaye, de légères modifications du taux de libération de l'I^{131} paraissent induites par le "T.R.F. ", mais des contrôles adéquats permettant d'exclure un effet direct sur la thyroïde n'ont pas été rapportés .

Les travaux les plus convainquants sont ceux de GUILLEMIN et coll. (83) : une fraction de tissus hypothalamiques de moutons est obtenue par filtration sur séphadex en dehors des pics correspondants à la vasopressine et l'ocytocine, et purifiée sur carboxy-méthyl-cellulose . Ce facteur hypothalamique est vraisemblablement un peptide de faible poids moléculaire dont la structure serait voisine des α ou β M.S.H. donc peu différente des hormones post-hypophysaires . In vivo, injectée à des rats traités par une faible dose de thyroxine, elle exerce un effet thyréostimulant . Au contraire de la T.S.H. , cette substance n'est pas affectée par l'ébullition, n'agit pas chez l'animal hypophysectomisé et son action est bloquée par de fortes doses d'hormones thyroïdiennes .

Les études in vitro donnent aussi des résultats intéressants . On peut donc extraire de l'hypothalamus une substance qui a le pouvoir de stimuler le métabolisme thyroïdien chez l'animal . Mais , certaines conditions ne sont pas encore remplies pour la découverte du T.R.F. en particulier la détermination de la séquence d'acides aminés .

En conclusion, on peut se faire à l'heure actuelle, une idée assez précise du contrôle de la glande thyroïde . Dans l'hypothalamus antérieur se trouve le centre de commande ou aire de Greer situé entre le Chiasma-Optique et les noyaux Para-Ventriculaires . Ce centre reçoit les informations par voie humorale ou nerveuse, selon que l'agression est systémique ou neurotrope, il est en contact étroit avec l'hypophyse antérieure, à laquelle il envoie sa neurosécrétion (T.R.F.) par l'intermédiaire d'abord d'une voie neuro-sécrétoire: le Tractus tubéro-hypophysaire puis par voie vasculaire : le Système porte-hypophysaire . Ces médiateurs chimiques arrivés au niveau des cellules réceptrices de l'anté-hypophyse, engageraient sélectivement la sécrétion de la thyréostimuline (T.S.H.) . Celle-ci provoque au niveau de la thyroïde la sécrétion plus ou moins intense d'hormones dans la circulation générale . Ces hormones exercent un effet freinateur (Feed-Back) sur deux centres de sécrétion qui seraient l'hypophyse et surtout l'hypothalamus .

Ces effets Feed-Back sont contrôlés :

1- Au niveau de l'hypophyse antérieure par Von EULER et HOLMGREN (52) . Des micro-injections de thyroxine dans cette dernière possèdent un effet inhibiteur marqué sur la sécrétion d'iode organique .

2- Au niveau de l'hypothalamus antérieur par YAMADA et GREER (80) . Ils injectent de manière identique de la thyroxine dans la zone de Greer provoquant les mêmes résultats . Cette même opération pratiquée chez le rat traité au propyl-thio-uracile inhibe le développement du goître .

L'hypothalamus antérieur semble ainsi représenter la structure qui tient sous sa dépendance la régulation de la thyroïde .

Mais, certains auteurs pensent que la sécrétion neuro-hypophysaire (Ocytocine et Vasopressine) et ses centres de commande (noyaux Supra-optique et Para-ventriculaire) auxquels elle est reliée uniquement par une voie neuro-sécrétoire (le tractus supra-optico-hypophysaire) interviendrait aussi dans le contrôle du métabolisme thyroïdien .

Nous avons essayé de faire la part de ces différentes actions en revoyant les nombreux essais de stimulations thyroïdiennes tentés par l'intermédiaire du Stress , et des extraits post-hypophysaires .

***

ACTIVATION THYROIDIENNE

- par la Post-hypophyse

- par le Stress

***

ACTIVATION DE LA THYROIDE PAR LES EXTRAITS POST-HYPOPHYSAIRES CHEZ L'ANIMAL

***

Il était très difficile de posséder des extraits post-hypophysaires d'une purété absolue, c'est-à-dire ne présentant qu'une des activités suivantes : ocytocique, lactagogue, vasopressive ou anti-diurétique . Cependant, un immense progrès était récemment réalisé lors de la synthèse de deux peptides l'un nommé Ocytocine, l'autre Vasopressine par Du VIGNEAUD (158) en 1953 .

Les produits utilisés le plus couramment en expérimentation sont les extraits post-hypophysaires totaux ou des produits commerciaux comme le Syntocinon (action ocytocique), la Pitressin (vasopressine de chez Parke Davis non commercialisée en France) et d'autres produits synthétiques élaborés à titre expérimental par certains laboratoires, comme Sandoz , Choay , Richter, Organon .....

Les animaux choisis peuvent être le lapin , la souris, le rat, le cobaye et le chien chez lesquels sont recherchés, après administration du produit post-hypophysaire par injection intra-musculaire, sous-cutanée ou intra-péritonéale, le retentissement sur l'activité thyroïdienne .

Ce retentissement se mesure le plus souvent après administration d'iode radio-actif en calculant la fixation thyroïdienne et le PB I^{131} nous donnant une bonne traduction de la clearance thyroïdienne . Mais, d'autres auteurs préfèrent doser l'hormonémie sur résine échangeuse d'ions, le PBI (proteine bound iodine)ou le SPI (sérum precipitable iodine), peser la glande après sacrifice de l'animal, ou encore mesurer le taux de TSH plasmatique nous donnant directement l'image de la réaction anté-hypophysaire . Certains autres expérimentateurs pensant que l'intermédiaire anté-hypophysaire est inutile dans l'inter-action post-hypophyse-thyroïde pratiquent des hypophysectomies ou bien utilisent le pouvoir freinateur de la thyroxine ou des œstrogènes .

EXPOSE DES PRINCIPAUX TRAVAUX

COURRIER et ZIZINE (39) constatent une indifférence de la thyroïde à l'égard des extraits totaux post-hypophysaires . Ils injectent à un groupe de rats 0, 5 U. I. d'extraits post-hypophysaires (USP standard) et à un second groupe le même produit plus 20 γ de thyroxine intra-péritonéale . Dans les deux cas, ils ne constatent ni variation de la fixation d'I^{131} , ni modification du rapport H/P .

REICHLIN (128) recherche l'effet comparé de la déshydratation, la privation plus ou moins complète de nourriture et de la vasopressine sur la thyroïde de rats en mesurant la fixation d'iode ^{131}, en dosant le SPI et en pesant la glande . Il constate l'importance fondamentale d'une nourriture bien équilibrée pour entretenir un bon fonctionnement thyroïdien mais la "Pitressin" n'a d'après lui aucun effet, ni à faible dose (2 unités par jour) ni à forte dose (5 unités par jour), cette dernière dose provoquant une vaso-constriction périphérique avec des difficultés respiratoires importantes .

Plusieurs auteurs n'ont pas retrouvé d'augmentation de la décharge de T.S.H. (ROSE-NELSON-BRADLEY (134) ou de l'activité thyroïdienne dans des expériences faites chez le rat (CROSSON - FALCH - REICHLIN) (41) .

Toutefois, la majorité des expérimentateurs s'accordent pour affirmer une nette Hyperactivité thyroidienne à la suite d'injection de Vasopressine ou d' Ocytocine .

ADAMS et PURVES (3) , OGAWA et coll. (114) trouvent une augmentation du métabolisme thyroïdien du rat normal, non lésé et hypophysectomisé . DUBREUIL et MARTINI (49) en injectant de l'hormone anti-diurétique à des rats remarquent une hyperactivité fonctionnelle de la thyroïde en évaluant la fixation d'iode radio-actif .

BOTTARI (24) en perfusant, par voie intra-péritonéale, des lapins avec 0, 2 U. I. /kg de vasopressine obtient une augmentation du taux de T.S.H. circulante , 1, 2 et 3 heures après le début de la perfusion .

FRAJA et MARTINI (64) rapportent que l'administration intra-veineuse d'ocytocine entraîne la libération de T.S.H. par la glande pituitaire du chien .

LIPSCOMB - HATAWAY et GARD (101) retrouvent aussi les mêmes résultats chez le chien .

MAEDA (103), après des injections de vasopressine et d'ocytocine chez le rat et le chien, cherche le retentissement sur la fixation d' I^{131} le PBI et le rapport T/S . Il constate que l'ocytocine manifeste aussi un effet sur la fonction thyroïdienne mais moins important que la vasopressine . Pour lui, les animaux hypophysectomisés n'ont aucune réaction à l'injection . Enfin, il remarque

que chez les sujets présentant une insuffisance thyroïdienne ou d'autres troubles endocriniens minimes, la réponse à la vasopressine est encore plus marquée que chez les sujets normaux .

NOGUCHI, YAMAZAKI, SATO, KURIHARA (113) rapportent que des souris traitées auparavant par la thyroxine, afin de supprimer la libération du T.S.H. endogène, répondent à l'hormone neuro-hypophysaire naturelle mais pas à la vasopressine synthétique (lysine 8 vasopressine) .

MERTZ (107) montre que la vasopressine (Pitressin Parke Davis) ne stimule la thyroïde que si elle est utilisée à fortes doses .

L'Ecole bordelaise (travaux des Professeurs FAURE et BLANQUET et de Madame CROIZET (40), utilise exclusivement des produits synthétiques qui seuls permettent , du fait de leur activité biologique constante , d'obtenir des résultats parfaitement reproductibles .

Ils injectent à des rats même albinos, d'un poids moyen de 250g :

- Vasopressine (lysine 8 vasopressine) 0, 1 unité par rat ,
- Octapressine (phényl 2 lysine 8 vasopressine) 0, 1 unité ,
- Ocytocine (produit expérimental) 0, 1 unité ,
- Oti 98 (isolencine 8 ocytocine) 0, 05
- Syntocinon (ocytocine commerciale)
- CRA 41 (homologue supérieur de la lysine vasopressine à activité CRF) 0, 05
  produit expérimental Sandoz .

Le peptide synthétique est injecté par voie intra-péritonéale puis les rats sont sacrifiés à des temps variés . La totalité du plasma est prélevée . Le dosage hormonal thyroïdien est effectué selon la technique de BLANQUET et MEYNIEL (17) .

Dans tous les cas il existe une flèche d'amplitude considérable .

Parmi les substances expérimentées le syntocinon, l'ocytocine (hautement purifié) et le CRA 41 manifestent l'effet le plus important . L'octapressine , l'Oti 98 et la vasopressine possèdent encore une activité notable .

KOVACS et VERTES (97) obtiennent une augmentation de la fixation d'I^{131} après injection à des chiens de différents produits synthétiques :

- Piton (Organon , OSS)
- Glanduitrin (Richter)
- Oxytocin (Richter)

mais ils n'obtiennent pas le même effet avec :

Pitressin -(Parke Davis) et Syntocinon(Sandoz)

Par contre, ils trouvent paradoxalement une forte libération de T.S.H. après injection de Syntocinon à des rats .

Dans le même ordre d'idées, ARIMURA et KOSEKI (6) injectent par voie intra-péritonéale à des souris de 15 à 20g, traitées par thyroxine, des doses variables des trois produits différents .

- Syntocinon (Sandoz) de 4 à 500 mU .
- Pitressin (Parke Davis) de 2 à 100 mU.
- Synthétique Lysine Vasopressine (Sandoz) de 2 à 100 mU .

Ils se servent de souris témoins auxquelles ils injectent du sérum salé . Après un intervalle de deux heures suivant l'injection, ils dosent l' I^{131} dans le sang avec contrôles réguliers pendant quatre jours . Ils rapportent dans leurs conclusions que: le syntocinon n'a pas d'influence sur la thyroïde quelle que soit la dose employée. La pitressine et la synthétique-lysine-vasopressine à des doses supérieures à 10 et 20mU accroissent respectivement la concentration d'I^{131} . Alors que pour de petites doses, inférieures à 2 mU pour la pitressine, à 4 mU pour la synthétique lysine, les taux d'I^{131} sont au contraire diminués.

Ils obtiennent les mêmes résultats avec des souris hypophysectomisées .

KOSEKI (96) après administration d' I^{131} puis de L Thyroxine fait des perfusions de vasopressine (de 10 à 30mU /mn), de synthétique lysine vasopressine (de 10 à 100 mU/mn) provoquant une augmentation du PBI et de PBI^{131} chez des lapins et souris normaux et hypophysectomisés tandis qu'on ne note pas d'élévation du taux de T. S. H. plasmatique .

Les perfusions d'ocytocine par contre n' ont aucun effet .

SCHINDLER (138) a aussi beaucoup publié sur la réactivation . En 1962, il injecte à des lapins des extraits d'éminence médiane dilués dans l'acide acétique, ces extraits contenant de la vasopressine . Il obtient une action notable sur le métabolisme thyroïdien (augmentation du taux de T.S.H. plasmatique) .

En 1963, il utilise de la vasopressine synthétique et hautement purifiée en perfusion de 2 heures sur 440 lapins à raison de 2, 4 à 22, 4 mU par minute .Il prépare

les animaux en injectant en sous-cutanée 50 µc d'I^{131} six jours avant et en administrant 25mg de L thyroxine deux jours avant . Les prises de sang sont faites régulièrement à la veine marginale de l'oreille par une canule fixée auparavant .

Il constate aussi que comme la T.S.H. , la vasopressine est très active sur la libération d'hormone thyroïdienne . Il obtient des réponses identiques chez les lapins normaux et hypophysectomisés .

Selon cet auteur, la vasopressine a une action directe sur la thyroïde, cette action est identique à celle exercée par des doses appropriées de T.S.H. , mais elle est différente de celle des neuro-humeurs hypophysaires qui déclenchent la décharge de T.S.H.

HARRIS, LEVINE , SCHINDLER (87) publient à nouveau des travaux dans lesquels ils démontrent que l'injection de vasopressine à des rats mâles oufemellesne provoque aucun signe d'hyperactivité thyroïdienne . Cependant, si au préalable ils freinent l'hypophyse par trois injections de benzoate d'œstradiol la fixation d' Iode radioactif et le PBI^{131} sont élevés ; résultat obtenu avec la vasopressine mais pas avec l'ocytocine .

Par contre SCHREIBER et coll. (141) découvrent que la libération du TRF qu'ils pensent avoir mis au point est justement inhibée par une ocytocine synthétique. Des hypophyses de rat sont incubées in vitro dans une solution bicarbonatée de Krebs Ringer ou sans addition d e 50 µg/ml d'ocytocine synthétique (3 valine ocytocine, 3 nor valine ocytocine et leucyl-glycyl- glycyl-ocytocine) . La libération de T.S.H. est inhibée par la 3 valine ocytocine. Les autres peptides neuro-hypophysaires n'ont pas d'effet .

Pour essayer de découvrir la cause de la divergence de certains résultats, les Roumains STERESCU et STANCU-ARDELEANU recherchent l'effet de la Lysine vasopressine sur les thyroïdes de différents animaux : lapins, chats, rats et cobayes . Le PBI^{131} est toujours élevé chez les lapins et inconstamment chez les chats ; par contre la thyroïde des cobayes est indifférente et le PBI^{131} est au contraire diminué chez les rats .

DISCUSSION

A première vue l'ensemble des ces résultats ne nous permet pas de donner des conclusions claires ; ils tendraient au contraire à plonger nos esprits dans l'obscurité tant ils sont contradictoires et dissolus .

Toutefois, nous devons essayer de faire quelques efforts de synthèse sinon d'interprétation de ces différentes expériences .

Tous les extraits post-hypophysaires ont-ils la même valeur ? Il est regrettable que la majorité des auteurs n'aient utilisé que la V a s o p r e s s i n e (lysine 8 vasopressine) pour leurs travaux . Certains font la comparaison avec le Syntocinon ou les extraits post-hypophysaires totaux, mais rares sont ceux qui comme les Bordelais ou les Hongrois KOVACS et VERTES utilisent un large éventail de produits . Les uns trouvent une plus grande efficacité de l'ocytocine et du Syntocinon, les autres des extraits post-hypophysaires totaux, d'autres encore préfèrent la vasopressine .

ARIMURA (6) et MERTZ (107) pensent que les échecs de certains auteurs sont redevables à l'emploi de trop faibles doses d'extraits post-hypophysaires . Pour eux la dose optima est de 10 à 20 mU de vasopressine pour une souris de 20g alors qu'elle serait plus forte pour l'ocytocine ou les extraits post-hypophysaires totaux .

Mais, si la posologie semble avoir une certaine importance, la qualité du produit en a une plus grande . Nous avons remarqué nous même que certains extraits étaient très critiquables dans leur composition . D'une part on ne peut évaluer toujours la proportion de corps antidiurétique et ocytocique dans les extraits totaux, d'autre part certains produits possèdent des solvants qui ont des effets inverses à l'extrait neuro-hypophysaire . Par exemple, le Syntocinon de chez Sandoz est composé d'ocytocine avec une quantité relativement forte de solvant alcoolique et on sait que l'alcool est un excitant central de la soif avec en plus un léger pouvoir diurétique . Nous poussons vraisemblablement la minutie un peu loin dans nos suggestions, mais il est probable que certains détails oubliés par les expérimentateurs ont plus de valeur qu'ils ont bien voulu leur en accorder .

Pour citer un autre exemple, notons que peu d'auteurs comme REICHLIN attribuent de l'importance au régime . Des écarts de régime peuvent en effet avoir des conséquences sur le métabolisme périphérique et la fonction thyroïdienne . On ne saurait trop rappeler le rôle d'une méthode stricte dans l'expérimentation . Or trop de facteurs de divergences interviennent dans celle-ci pour nous permettre de faire une synthèse objective de tous les résultats obtenus .

Quels animaux utiliser ? Malgré les résultats de STERESCU, nous pensons que lapins, chats, chiens , rats, cobayes ont le même genre de récepteur thyroïdien,

avec les mêmes propriétés physiologiques . Encore convient-il d'employer des posologies appropriées à leur poids et leur espèce .

Quels examens utiliser comme meilleur critère de la fonction thyroïdienne ? Tous ont leur valeur . Aussi bien le dosage d'hormonémie, la fixation d'iode radioactif et le PBI .

QUELLE HORMONE AGIT ET COMMENT AGIT- ELLE SUR LA FONCTION THYROIDIENNE ?

Trois hypothèses sont proposées :

1°- Il est probable que tous les extraits utilisés possèdent un léger effet T.R.F. contaminant .

Celui-ci serait, nous l'avons déjà vu, comme le C.R.F. un peptide de structure très voisine des extraits neuro-hypophysaires . Cette action T.R.F. serait donc dirigée par l'hypothalamus qui règle le taux de sécrétion de la T.S.H. par un mécanisme humoral utilisant le système porte hypophysaire de la tige pituitaire . Les fibres du nerf hypothalamique libèreraient des agents chimiques dans le plexus primaire des vaisseaux portes situés dans l'éminence médiane et cette substance exciterait ou inhiberait la sécrétion de T.S.H. Pour confirmer cette hypothèse, des biochimistes notamment GUILLEMIN nous proposent un argument intéressant : l'éminence médiane et la post-hypophyse stockent de nombreux peptides inconnus , hypophysotropes sécrétés par l'hypothalamus . Il est maintenant pratiquement certain qu'elle stocke en plus de la vasopressine et l'ocytocine, du C.R.F. et du T.R.F. qui ont un rôle de contaminant non négligeable .

2°- La Vasopressine agirait directement sur la thyroïde donc sans l'intermédiaire de l'anté-hypophyse.

C'est ce qu'affirme l' Ecole anglaise (HARRIS , REICHLIN , SCHINDLER) après avoir pratiqué l'exérèse de l'hypophyse antérieure ou freiné celle-ci par des extraits thyroïdiens ou de fortes doses d'œstrogènes .

3°- La vasopressine et l'ocytocine seraient des agents de transmission hypothalamo-anté-hypophysaires.

C'est ce qu'ont pensé certains auteurs comme GILBERT-DREYFUS à la suite de l'école de MARTINI puisque ce dernier constate une augmentation de la T.S.H. plasmatique comme de l'A.C.T.H. après l'injection d'extraits post-hypophysaires .

***

ACTIVATION DE LA THYROIDE PAR LES EXTRAITS POST-HYPOPHYSAIRES CHEZ L'HOMME

***

Les tests de stimulation des glandes endocrines sont de plus en plus employés pour compléter les résultats statiques donnés par les dosages hormonaux classiques . Mais, si nous utilisons les épreuves dynamiques classiques comme le test de Thorn (A.C.T.H.) et le test de Querido (T.S.H.) pour l'exploration des glandes cibles thyroïdes et surrénales, l'épreuve à la post-hypophyse dans le but de stimuler l'anté-hypophyse semble plus difficile à faire admettre dans la pratique clinique courante .

Il est maintenant démontré que l'hypothalamus est le centre de commande neuro-hormonal de l'anté-hypophyse . Des agents hormonaux hypothalamiques seraient sécrétés par l'éminence médiane dans le système porte hypophysaire, provoquant la sécrétion d'hormones pituitaires . La nature des ces matériaux nous est encore inconnue sauf en ce qui concerne le C.R.F. découvert par GUILLEMIN et peut-être aussi le T.R.F. , mais nous savons, comme nous l'avons vu aux chapitres précédents que ce sont des peptides apparentés à la vasopressine et à l'ocytocine . On sait d'autre part que ces deux derniers éléments provoquent chez l'animal une hyperactivité anté - hypophysaire, surrénalienne et thyroïdienne .

Ce dernier point fait penser à certains auteurs que l'anté-hypophyse est un relais entre la Neuro-hypophyse et par la même occasion l'hypothalamus, et les glandes cibles thyroïde et surrénales, d'où l'essai de stimulation de ces glandes par les extraits post-hypophysaires .

METHODE

Les premiers, qui à notre connaissance aient tenté par ces moyens d'activer la thyroïde sont GILBERT, DREYFUS ; SAVOIE , BERNARD- WEILL;SEBAOUN (72) en 1959 . Leur méthode consiste à perfuser les malades par voie intra-veineuse pendant une durée de huit heures, trois jours consécutifs . Les perfusions contiennent 5 unités de post-hypophyse (Choay) diluées dans 500 cm^3 de sérum glucosé isotonique . Ils comparent la courbe de fixation de l'iode radio-actif pratiquée le lendemain du dernier jour de l'épreuve avec une autre courbe de fixation obtenue quelques jours avant l'épreuve . Bien entendu, les résultats sont corrigés de l'activité résiduelle due au premier test . Ils mesurent dans le même temps la réactivité surrénalienne en comparant les 17 cétostéroïdes, 17 hydroxycorticostéroïdes obtenus dans les urines des deux derniers jours de l'épreuve avec d'autres dosages fait préalablement . Cependant, ils désirent que cette épreuve ne soit réalisée que chez des malades en hypothyroïdie avec une courbe de fixation initialement abaissée .

RESULTATS

C'est ainsi que la courbe de fixation demeure inchangée chez un sujet normal et deux malades porteurs l'un d'insuffisance thyroïdienne d'origine périphérique avec test à la T. S. H. négatif, l'autre d'une insuffisance hypophysaire avec test à la T.S.H. positif . Par contre , l'élévation de la courbe est nette dans 6 cas : 4 hypothyroïdies d'origine centrale, un adénome hypophysaire , un hypopituitarisme d'origine centrale . Chez certains de ces malades, le remplacement d'extrait post-hypophysaire par l'ocytocine (Syntocinon) donne les mêmes résultats .

La réponse surrénalienne est en même temps explorée par le dosage des 17 cétostéroïdes et surtout des 17 hydroxycorticostéroïdes dont le taux passe de $7,9 \pm 3,2$ à $19,6 \pm 7,3$ parallèlement aux résultats thyroïdiens . Les taux restent inchangés chez ceux qui présentaient initialement des chiffres déjà élevés .

Enfin ces auteurs rapportent quatre observations de pan-hypo-pituitarisme d'origine hypothalamique où l'épreuve à la post-hypophyse est positive au point de vue thyroïdien et surrénalien . Les tests à la T.S.H. et à l'A.C.T.H. sont également positifs, mais le test à la Métopirone est négatif . Les taux de F.S.H. sont aussi trouvés plus élevés dans trois cas sur quatre . L'exploration de la réponse des glandes génitales serait en cours .

NOUVELLE METHODE

Une nouvelle épreuve mise au point plus récemment consiste seulement en une perfusion de 500cm^3 de sérum glucosé isotonique dans lesquels est diluée la même quantité de post-hypophyse . Cette perfusion doit passer en quatre heures . On fait en plus de la courbe de fixation un dosage des 17 hydroxycorticostéroïdes plasmatiques avant le début et à la quatrième heure, puisque la perturbation hormonale est trop transitoire pour être jugée sur le chiffre de l'élimination urinaire des vingt-quatre heures . Cette méthode semble aussi fidèle que la première au point de vue thyroïdien et donne des résultats encore plus constants du côté surrénalien .

INTERPRETATION ET SIGNIFICATION DU TEST

Le contrôle diencéphalique de l'axe hypophyso-thyroïdien paraîtrait indéniable . La positivité de l'épreuve à l'extrait post-hypophysaire permettrait d'affirmer la présence d'une cause hypothalamique dans les hypothyroïdies d'origine haute . Mais quel est le mécanisme des incitations diencéphalo-hypophysaires ? Gilbert DREYFUS considère l'action des perfusions comme un argument en faveur d'une neuro-hormone thyréostimulinotrope .

Enfin, ce test serait pour lui le moyen de distinguer les hypopituitarismes d'origine anté-hypophysaire et hypothalamique organiques ou fonctionnels . Ainsi, si une courbe de fixation d'iode radio-actif est basse, nous sommes en présence d'une hypothyroïdie . Nous demandons alors un test de Querido ; si celui-ci est négatif ,

l'hypothyroïdie est primitive ; s'il est positif, nous demandons une épreuve à la post-hypophyse, si cette dernière est négative, l'hypothyroïdie est d'origine hypophysaire ; si au contraire, elle est positive, l'hypothyroïdie est d'origine hypothalamique ou plus haute car le sujet ne possède pas de neuro-hormone hypothalamique . Il n'est pas besoin d'insister sur l'importance théorique et pratique d'une telle exploration si elle s'avère satisfaisante .

	T.S.H.	Post-hypophyse
Hypothyroïdie primitive	négatif	négatif
Hypothyroïdie hypophysaire	positif	négatif
Hypothyroïdie hypothalamique	positif	positif

Un autre aspect particulier de l'épreuve doit être souligné . Lorsque les auteurs emploient le Syntocinon au lieu des extraits post-hypophysaires totaux, ils constatent une bonne réaction thyroïdienne ; mais un effet nul sur la cortico-surrénale . Ils en déduisent que la neuro-hormone thyréostimulinotrope a une parenté probable avec l'Ocytocine .

CRITIQUES

Les travaux de GILBERT DREYFUS et de son école présenteraient un grand intérêt . Ils nous permettraient de faire le diagnostic différentiel entre hypothyroïdie d'origine hypophysaire et hypothyroïdie d'origine hypothalamique . Ils viendraient même confirmer que les hypofonctionnements glandulaires des obèses et des psychasténiques ont un point de départ hypothalamique .

Malheureusement, plusieurs auteurs ont essayé cette épreuve sur une grande échelle et n'ont pu éprouver la même satisfaction devant l'inconstance de leurs résultats .

MERTZ (107) pratique des perfusions de Pitressine et d'Ocytocine, mais il choisit comme sujets d'expérience des euthyroïdiens et surtout des hyperthyroïdiens . Il n'obtient pas d'augmentation du PBI^{131} , ce qui ne nous étonne pas, mais, avec de fortes doses des mêmes extraits post-hypophysaires le PBI^{131} est nettement augmenté .

MOSES, LOBOVSKY, ROBERT, CHODOS et LLOYD (112) perfusent des sujets normaux de sexe mâle. Cinq d'entre-eux reçoivent 0, 2 à 0, 4 U. I. par kg de vasopressine (Pitressin) ; 5 autres 0, 4 U. I. par kg d'ocytocine (Syntocinon) ; ils prennent aussi 6 témoins qu'ils perfusent sans extrait post-hypophysaire à raison de deux heures par jour pendant quatre jours, après avoir donné une dose traceuse d' I^{131} . Ils n'obtiennent pas de nette modification dans le taux plasmatique de PBI^{131} ni de la courbe de fixation . Par contre, 10 unités de T.S.H. par voie intra-musculaire modifient nettement la courbe de fixation et augmentent le taux de PBI^{131} . Donc, ni

la vasopressine, ni l'ocytocine ne stimulent la thyroïde que ce soit directement ou par l'intermédiaire de la T.S.H. On ne peut cependant pas dire que ces résultats s'opposent à ceux de GILBERT DREYFUS puisque les auteurs ne sollicitent que des thyroïdes fonctionnant normalement .

En 1963, BERNADOU (10) à Bordeaux, voulant appliquer le test à la post-hypophyse, perfuse selon les coordonnées de GILBERT DREYFUS une vingtaine de malades dont il ne contrôle que la fonction surrénalienne et une dizaine d'autres malades dont il contrôle aussi la fonction thyroïdienne par une courbe de fixation de l'I^{131} et l'étude chromatographique des substances radio-actives du plasma (test de Blanquet et Meyniel) . Il se montre très déçu par la réactivation des surrénales obtenant 50% d'échec, autant avec des dosages urinaires que par la technique de dosage sanguin qu'il pense cependant être la seule valable .

Au point de vue thyroïdien, quand la glande fonctionne normalement, il constate trois fois plus d'échecs que de réussites, alors que dans les hypothyroïdies non primitives, il a 100 % de réussite .

HARTER (89) dans sa thèse sur l'exploration thyroïdienne fonctionnelle dynamique (1963) examine 32 cas de provenance et de caractéristiques très variées . Lui aussi applique la méthode de Gilbert-Dreyfus et confirme l'action incontestable de la posthypophyse Choay ou du Syntocinon sur certaines courbes de fixation de l'I^{131} . Mais il en souligne le caractère inconstant et difficile à faire rentrer dans le cadre d'une classification rigide . Cette action semble intéresser tous les types de courbes y compris les euthyroïdies ou les hyperthyroïdies légères . Elle est, pour lui, autant marquée dans les hypothyroïdies hypophysaires que dans les hypothyroïdies centrales, et .

remarque particulièrement intéressante, il obtient des activations très élevées dans les deux seules psychopathies qu'il teste : un mongolien et un schizophrène .

DISCUSSION

Les résultats de l'épreuve, bien que parfois discordants, sont généralement positifs dans les hypothyroïdies non primitives . GILBERT-DREYFUS en déduit que l'anté-hypophyse soumise aux incitations hormonales des extraits post-hypophysaires ou de l'Ocytocine libère une hormone thyréotrope , proposant même de comparer et de compléter le test à la T.S.H. par le test à la post-hypophyse . Il écarte aussi totalement la possibilité d'une stimulation directe de la glande cible par la neuro-hormone, comme cela est suggéré au chapitre précédent . Il suggère :

" Les raisonnements qui concernent l'exploration endocrine périphérique par bombardements stimulinémiques des glandes cibles ne conviennent plus à ce niveau. Un relais hormonal intervient entre l'injection d'hormone post-hypophysaire et les modifications de l'activité thyroïdienne " .

Une autre hypothèse soulevée par ces investigations est celle de la nature de la neuro-hormone responsable . Les auteurs écartent la possibilité d'une similitude des extraits post-hypophysaires et du T.R.F. , mais certains pensent qu'une parenté éventuelle avec l'ocytocine n'est pas à écarter . Par ailleurs, la physiopathologie des relations diencéphalo-hypophysaires ne paraît pas rigoureusement comparable pour les hormones thyréotropes et corticotropes .

Tous ces faits semblent encore ininterprétables comme l'absence relative de réaction des surrénales ou surtout des thyroïdes normales aux stimulations neuro-hypophysaires . Il est naturel que la réponse d'une glande hypofonctionnante soit plus spectaculaire, mais il est encore trop tôt pour prendre une position définitive à l'égard de cette épreuve, les modalités de l'intervention diencéphalique et post-hypophysaire sur les sécrétions thyréotropes étant encore mal élucidées .

Il faut,d'autre part,remarquer que les extraits utilisés au cours de l'épreuve sont susceptibles d'effets accessoires pouvant influencer le métabolisme de l'Iode^{131}, tels ceux sur la clearance rénale pour CASSANO et BASCHIERI (32) par l'hormone antidiurétique .

Nous arrivons enfin à douter de la moindre activité de la neuro-hormone en se demandant si les effets constatés ne seraient pas causés par le simple stress de l'épreuve .

A cela, BERNARD WEILL, J. DECOURT et BLANPIN (12) répondent que :

" l'action observée ne paraît pas due à un stress aspécifique réalisé par la perfusion . Des expériences de contrôle ont montré que les perfusions intra-veineuses de 500cm^3 de sérum salé ou glucosé isotonique n'augmentent pas l'excrétion hormonale " .

Mais ces contrôles n'étaient réalisés qu'en 1954 par J. DECOURT et M. F. JAYLE (44) alors que les auteurs ne contrôlaient que l'excrétion des corticoïdes totaux et le protocole exact (durée et répétition des perfusions) de l'épreuve n'est pas précisé .

Il serait intéressant que les auteurs, qui constatent la réactivation thyroïdienne, prennent des témoins ou perfusent les mêmes malades avec un sérum glucosé ou un sérum salé simple . Mais les seuls qui aient fait des contrôles sur des témoins avec du sérum physiologique sont MOSES et coll. (112) . Rappelons qu'ils obtiennent aussi peu de modification qu'avec la vasopressine et l'ocytocine .

***

ACTIVATION DE LA THYROIDE PAR LE STRESS CHEZ L' ANIMAL

***

La corrélation entre chocs émotionnels et fonction thyroïdienne est un fait d'expérience courante étudié depuis longtemps par de nombreux cliniciens qui ont attribué cette corrélation à un réflexe nerveux stimulant la décharge thyréotrope hypophysaire (LIBERT O.) (100).

Les résultats expérimentaux ont montré la possibilité de tels réflexes déclenchés par la lumière, la copulation, la peur, la fatigue .....

Les réactivations diffèrent selon les moyens d'agression: stress émotionnel (de la contention à l'explosion de pétards) ou traumatisme physique (de la simple injection de formol aux brûlures, laparotomie ou autres supplices .....).

Il est regrettable que les critères d'activité thyroïdienne soient très variables . Certains se basent sur la cytologie et l'histologie ; d'autres utilisent l'iode radio-actif en calculant soit l'hormonémie soit le PBI^{131}. Et parmi ceux-ci, les résultats sont difficilement comparables puisque les temps choisis pour les contrôles sanguins et les sacrifices sont pour les uns les premières minutes qui suivent l'agression, pouvant s'étendre pour d'autres jusqu'au huitième jour .

PREMIERS TRAVAUX

1°- Les premiers à parler de cette action sont FLORENTIN et WATRIN (60) en 1933 . Ils constatent que les rayons X comme la gestation ou des injections d'éserine, d'insuline ou de sérums hétérogènes provoquent une hyperplasie transitoire du parenchyme thyroïdien avec apparition de néofollicules .

Puis F. THOMAS (154) (1934) fixe les critères cytologiques permettant d'envisager les états fonctionnels distincts de l'activité thyroïdienne . Celle-ci est basée sur la prédominance de structure excrétrice correspondant à la production de Thyroxine par rapport à la structure sécrétrice correspondant à la restauration de la substance colloïde .

SELYE (144) cite RUYMANTSEV . Celui-ci montre qu'au cours des brûlures chez le cobaye, il existe une augmentation de la hauteur des cellules folliculaires .

BETZ (14) conclut lui aussi que cette activation thyroïdienne s'intègre sans le tableau du stress . Après irradiation totale de rats il constate une hyperplasie de l'épithélium et une vacuolisation suivie de résorption de la colloïde . Il observe des réponses différentes suivant l'intensité du stress .

Enfin ROMANI (132) en 1952, fait des travaux plus complets . Ses agents stressants sont des injections de formol ou des brûlures du tiers postérieur du corps de cobayes, sous anesthésie générale à l'éther . Il constate un accroissement épithélial dans tous les cas, une prédominance de la structure excrétrice ainsi que des signes accessoires d'activation fonctionnelle comme : la stratification épithéliale avec ébauche de ségrégations d'îlots de Wolffier.

KRACHT J. et KRACHT U. (98) (1952) se basent aussi sur des critères histologiques, mettant en évidence une hyperthyroïdie se développant sur des lapins sauvages vivant en captivité .

A la suite des travaux de CANNON , SOFFER et coll. (149) en 1949 trouvent qu'une hyperplasie de la thyroïde et une augmentation du taux d'I^{131} suivent l'injection simple d'Adrénaline chez le chien .

ACKERMAN et ARONS (2) confirment un taux élevé d'hormone circulante après injection d'Adrénaline et Noradrénaline chez le chien en mesurant le PBI ^{131} dans le sang de la veine thyroïdienne . Les études chromatographiques montrent que cette augmentation de PBI^{131} est due à une hyperproduction de T_3 et T_4 .

D'une façon indirecte BOGOROCH et TIMIRAS (21) et SEE INGBAR (93) trouvent une augmentation de la clearance rénale de l'iode .

2°- Mais d'autres auteurs pensent qu'il existe dans les deux premières heures une diminution de la fonction thyroïdienne puis une hyperactivité dans les vingt-quatre heures qui suivent :

WILLIAMS, JAFFE, KEMP (161) en mesurant la fixation d'I^{131} et le PBI^{131} après avoir pratiqué chez les rats des injections de vaccin anti-typhique et d'Adrénaline, ou en les exposant à la chaleur au froid et au jeûne ou à divers traumatismes .

BOTKIN, JENSEN (23) après injection d'adrénaline à des rats constatent aussi une diminution du taux d'I^{131} et du PBI^{131} au début seulement .

3°- D'autres encore concluent à une inhibition de la fonction thyroïdienne .

PASCHKIS, LANTAROW, EBERHARD , BOYLE (117) en injectant du formol à 10% à des rats trouvent une diminution de fixation d'I^{131} qui est encore plus abaissée avec des injections de DOCA et d'extraits cortico-surrénaliens .

Van MIDDLESWORTH et BERRY (110) en exposant des rats à l'anoxie, au jeûne le plus complet ou en leur faisant une néphrectomie unilatérale .

HAMOLSKY, GIERLACH, JENSEN (86) en soumettant des rats aux coups réguliers d'un tourniquet automatique constatent une diminution du taux d' I^{131} .

BADRICK et coll. (7) obtiennent les mêmes résultats chez des rats normaux hypophysectomisés et surrénalectomisés . Ils concluent :

" Quelle que soit la nature du stress, les premiers changements dans l'activité thyroïdienne consistent en la réduction du taux de fixation d'I^{131} dans les premières heures indépendamment de l'anté-hypophyse , mais ce taux de fixation d'I^{131} augmenterait 24 h après le stress en raison d'une augmentation compensatrice de la production de T. S.H. par l'anté-hypophyse " .

On doit remarquer que ces derniers résultats sont basés uniquement sur la mesure du métabolisme de l'iode radio-actif .

ROLE DE LA LUMIERE

Les célèbres travaux de BENOIT et ASSENMACHER (9) sur le rôle de la lumière dans l'activité gonadotrophique des canes, ont orienté quelques auteurs à rechercher l'effet du Stress de la lumière sur la fonction thyroïdienne . Cependant, ici encore les résultats sont contradictoires :

FLORENTIN et STUTINSKY (59) ont pensé les premiers en 1937, que la lumière par le relais hypothalamo - hypophysaire aurait une très nette action sur la fonction thyroïdienne .

VOYTKEVICH (160) signale une activité métamorphogénétique d'hypophyses de grenouilles éclairées, plus grande que celles de grenouilles gardées à l'obscurité .

CEHOVIC (33) constate une diminution de la fixation thyroïdienne de grenouilles laissées à l'obscurité .

PUNTRIANO et MEITES (125) étudient la souris : 28 jours d'obscurité entraînent chez elle une hyperactivité de la thyroïde déterminée par une forte libération de thyréostimuline : par contre la lumière appliquée pendant le même temps exerce un effet inverse .

Mais dans ces derniers travaux, on observe l'action d'un très long séjour à l'obscurité ou à la lumière continue, ce qui ne ressemble guère aux conditions naturelles .

PSYCHOYOS (124) soumet 42 rats mâles normaux pendant 150 heures ou 600 heures à la lumière ou l'obscurité . Il calcule la fixation de l'iode radio-actif par la thyroïde et pratique l'autopsie environ 20 heures après

l'injection d'iode radio-actif (10 microcuries pour 100g de poids animal) . Il prélève le sang et les thyroïdes et calcule le rapport des radio-activités d'un même poids d'hématies et de plasma (H/P) , ce rapport permettant d'apprécier la quantité d'hormone marquée libérée par la glande .

Après 150 heures d'éclairement continu, il note une légère augmentation de l'activité thyroïdienne mais l'obscurité au contraire freine la fonction thyroï - dienne à 150 heures et la stimule à 600 heures . Puis, il recommence les mêmes expériences sur 18 femelles qu'il a traitées auparavant par 10 γ de thyroxine pendant deux jours de façon à entreprendre par la suite l'expérience sur des animaux en légère déficience thyroïdienne . Les résultats sont alors plus spectaculaires .

Il constate de plus un fait qui nous intéresse particulièrement : si le rapport H/P, soit la sécrétion hormonale répond très bien au stress, la fixation de l'iode dans la thyroïde ne permet pas de révéler de grosses différences .

Il semble en résumé que la lumière excite la thyroïde dans un premier temps, mais qu'un éclairement de longue durée produise un effet de fatigue .

TRAVAUX DE L'ECOLE ANGLAISE

BROWN-GRANT, HARRIS et REICHLIN (30) sont les premiers à différencier dans leurs résultats le stress émotionnel du stress physique . Ils utilisent sur le lapin :

trois types d'agression psychique :

1°- de brefs chocs électriques par des décharges de courant faradique sous-cutané à une minute d'intervalle . Les animaux sont confinés en les plaçant dans de petites cages de fer ; l'intensité du stimulus est juste suffisante pour causer des signes de frayeur .

2°- Contraintes : soit en les confinant dans une petite cage soit en attachant les pattes arrières aux côtés de la cage avec de larges bandes de gaze . Les contraintes sont pratiquées alternativement pendant des périodes de 24h à 72 heures jusqu'à ce que l'effet de chacun des procédés tende à disparaître .

3°- Brutaux changements de lumières : en soumettant les animaux alternativement à la lumière du jour et à une obscurité complète .

Trois types d'agression physique :

- l'hémorragie en enlevant 20% du volume estimé de sang,pris à la veine marginale de l'oreille
- la laparotomie sous anesthésie à l'éther
- injection intra-péritonéale de 10ml d'essence de térébenthine .

Ils constatent que bien que l'effet du traumatisme physique soit semblable au stress émotionnel, il existe un temps de latence après le stimulus émotionnel qui est plus important . Ils remarquent aussi que les lapins s'habituent plus facilement à ces derniers .

Reprenant ses expériences chez le rat qu'il soumet à l'exposition brutale du froid, BROWN-GRANT (29) constate que des expositions à des degrés de froid modérés entraîne une augmentation du taux de sécrétion thyroïdienne pendant 8 heures, tandis qu'un froid sévère ne produit pas de changement ou même inhibe les mêmes fonctions .

Il suggère que des agressions trop importantes agissent comme un stress aspécifique en réduisant la sécrétion de T.S.H. par l'hypophyse antérieure .

DONNEES RECENTES

De plus récents travaux encore retiennent notre attention . L'école roumaine avec HOLBAN , SAHLEANU et VOICULET (92) démontre la nécessité du relais épiphysaire dans la transmission cortex-hypothalamus au cours du Stress .

Ils injectent par voie intra-musculaire à des rats une solution de formol, soit en agression aiguë (une injection de 0, 5ml de solution à 10%) soit en agression subaiguë (deux injections de 0, 2ml de solution à 4% à une semaine d'intervalle). Ces deux lots sont subdivisés en trois groupes : dans le premier les rats sont intacts , dans le second ils ont une hémi-épiphysectomie droite , dans le troisième ils subissent une épiphysectomie totale. L'intervention est pratiquée une semaine avant les injections de formol .

Ils observent :

- une hypertrophie surrénalienne importante chez les rats pseudo-épiphysectomisés mais moins importante chez les rats épiphysectomisés, alors que les surrénales sont intactes chez les rats normaux .
- il n'y a pas de diminution de volume du thymus des rats opérés subissant une agression subaiguë.
- le taux des éosinophiles sanguins diminue de 60, 6 à 71, 4% pour les rats intacts, de 49 à 62% pour les rats hémi-épiphysectomisés et de moins de 14% pour les rats épiphysectomisés .

- le cholestérol surrénalien et le glycogène ne diminuent que chez les rats intacts .
- le métabolisme de base qui est abaissé de 15% chez les animaux opérés est ensuite augmenté de 12% pour les pseudo-épiphysectomisés et de 29% pour les épiphysectomisés .
- le taux de sécrétion d'I^{131} augmente de 25% chez les rats témoins tandis qu'il varie très peu 14% chez les rats opérés .

Ces résultats obtenus avec le métabolisme de base et le taux d' I^{131} montrent qu'il existe une discordance entre le taux d'hormone thyroïdienne circulante et leur consommation périphérique lors du stress .

Ainsi l'épiphyse semblerait jouer un rôle important dans la transmission des influx corticotropes et thyréotropes au moins lors du stress puisque l'ablation de l'épiphyse supprime toutes les réactions habituelles de l'organisme .

DUCOMMUN, VALE , SAKIZ et GUILLEMIN (48) démontrent qu'un stress chronique d'intensité mineure provoqué chez le rat, augmente la sécrétion de T.S.H. contrairement à un stress aigu qui l'inhiberait . L'administration de réserpine s'oppose aussi à l'habituelle inhibition de la sécrétion de T.S.H. induite par un stress aigu . Le taux de T.S.H. plasmatique est mesuré directement par une méthode biochimique .

Enfin , les travaux les plus complets et qui semblent les plus logiquement conçus semblent être ceux de FALCONER et HETZEL (53) de l'Université d'Adélaïde (Australie) . Ils se servent de moutons chez lesquels ils pratiquent une hémi-thyroïdectomie gauche puis dérivent le sang issu du lobe droit vers une anse placée entre carotide et jugulaire . Ils attendent 18mois après cette agression chirurgicale pour entreprendre de nouveaux travaux .

Ils placent alors une canule dans la veine jugulaire et constatent une augmentation du PBI, PBI^{131} et hormonémie dans les deux heures qui suivent l'insertion de la canule puis une diminution .

Ils utilisent ensuite des stimuli émotionnels en faisant exploser des pétards près des moutons attachés ou en faisant aboyer des chiens . Cette fois ils obtiennent dans le premier cas une inhibition et dans le second une hyperthyroïdie nette .

Comme l'école de BROWN-GRANT , ils remarquent l'accoutumance des animaux aux stress émotionnels, surtout lorsque ceux-ci sont minimes , comme la simple contrainte .

Ainsi tous les expérimentateurs quels que soient les animaux employés, s'accordent pour affirmer de nettes modifications de la fonction thyroïdienne . Cependant, en dosant l'hormonémie, si les uns parlent d'inhibition, d'autres d'hyperactivité, d'autres encore , plus près de la vérité, disent que les deux sont alternées .

Nous suggérons qu'il existe deux types de stress:

- les uns aspécifiques, lorsque l'agression est trop violente où la fonction thyroïdienne est inhibée, l'hypophyse antérieure réduisant sa sécrétion de T.S.H.
- les autres spécifiques où la fonction thyroïdienne est stimulée mais de façon oscillante .

Nous nous baserons en cela sur les travaux de FALCONER et HETZEL effectués sur les brebis pour faire notre classification :

1°- Un stress physique (comme l'implantation d'une canule) entraîne après un temps de latence faible de 10mn une augmentation de l'activité thyroïdienne (deux heures) avec un retour lent, progressif à la normale .

2°- Un stress émotionnel léger (comme l'aboiement des chiens) provoque, après un temps de latence d'environ 30mn, une augmentation plus importante de l'activité thyroïdienne dans les mêmes temps (deux heures environ) puis un retour à la normale rapide avec adaptation à la perturbation .

3°- Un stress émotionnel ou physique violent provoque au début une inhibition de la fonction thyroïdienne d'environ 1h 30, puis un accroissement faible et rapide de l'activité thyroïdienne (environ 20mn) puis une chute à nouveau de la fonction .

On doit aussi remarquer que la sécrétion d'I^{131} est, quel que soit le stress, moins forte et moins durable que celle suivant une injection intra-musculaire de 10 U. I. de T.S.H.

En ce qui concerne les résultats histologiques, il est remarquable de constater qu'ils sont tous concordants . Il existe toujours une hyperplasie thyroïdienne avec prédominance de structure excrétrice par rapport à la structure sécrétrice . Il faut donc tenir compte de plusieurs facteurs pour interpréter nos résultats :

1°- Les différences de critères d'interprétation des résultats et même lorsque les moyens sont les mêmes les mesures sont pratiquées après une période qui varie selon les auteurs .

2°- Les différents types de méthodes pour provoquer un stress .

3°- Il faudra que le stress soit pur, c'est-à-dire qu'il ne soit pas précédé de trop près d'une intervention chirurgicale ou qu'un animal ne soit pas trop habitué à subir des épreuves ; d'où l'inconvénient de pratiquer plusieurs épreuves sur le même animal .

4°- On devra aussi considérer que les différentes espèces d'animaux peuvent avoir des manières différentes de réagir aux agressions par une aptitude plus ou moins grande à la frayeur ou par des réponses hormonales thyroïdiennes ou surrénaliennes qui peuvent être dissemblables .

Ces derniers inconvénients ne se retrouveront pas dans les expérimentations chez l'homme, ce qui nous permettra d'avoir des résultats dont l'interprétation pourra être beaucoup plus logique .

*
* *

ACTIVATION DE LA THYROIDE PAR LE STRESS CHEZ L'HOMME

***

Les publications faites sur les effets thyroïdiens du stress chez l'homme sont bien moins nombreuses que pour les animaux . Les expérimentateurs ont pourtant là un avantage certain : l'unicité du terrain .

Les moyens d'étude du fonctionnement thyroïdien sont pratiquement les mêmes : utilisation de l'iode radio-actif , PBI, métabolisme de base .... avec une plus grande docilité du sujet . Les seuls désavantages seraient cependant l'impossibilité de faire des vérifications anatomiques immédiates, on sait en effet le danger des ponctions ou biopsies thyroïdiennes et aussi la difficulté de prélever du sang directement dans les veines thyroïdiennes , ce qui nous donnerait des notions plus fidèles sur la sécrétion glandulaire . Des cathétérismes n'ont heureusement encore jamais été envisagés pour ce genre d'expérience .

L'interprétation des résultats devait faire surgir d'autres difficultés . On s'est soucié en effet beaucoup plus chez l'homme des interrelations hormonales : hypophyso-thyroïdo-surrénaliennes et même thyroïdo-ovariennes qui ne font plus de doute . D'autre part, on s'est demandé s'il existait , comme pour la cortisolémie, des variations journalières du PBI .

Comment choisir les sujets d'expérimentation?

Si les chercheurs peuvent en laboratoire faire vagabonder leur imagination pour engendrer chez l'animal les stress les plus divers, le clinicien doit rester dans certaines limites que lui impose le respect du malade . Certains auteurs ont fait appel à des étudiants en période d'examen, ou des sportifs lors de compétition, mais la plupart durent se servir des malades hospitalisés afin qu'il leur soit plus facile d'exercer leur surveillance en cours d'épreuve . Ils pouvaient alors mieux provoquer un stress chez ces sujets non avertis, soit des agressions psychiques comme la simple admission à l'hôpital ou la consultation d'un psychiatre qui se fera le moins sécurisant possible dans son interrogatoire, soit encore des agressions physiques comme les interventions chirurgicales .

I - STRESS PSYCHIQUE

Nous connaissons bien le rôle déclenchant d'un choc émotif dans la génèse d'une hyperthyroïdie chez des sujets ayant des prédispositions pour cette maladie . Mais nous ne savons pas quelle est la portée d'un même choc émotif sur la fonction thyroïdienne d'un sujet sain ou d'un malade psychiatrique .

Nous avons remarqué en effet dans le service que les névroses obsessionnelles présentaient à priori , comme les obèses, des courbes de fixation thyroïdienne très paresseuses .

Nous tenterons de résumer les principaux essais de réactivation thyroïdiennes pratiqués chez des sujets normaux; puis après un rappel du rôle de l'émotion

dans l'hyperthyroïdie, nous verrons les résultats obtenus après stress chez des dystoniques , des névrotiques dépressifs ou même des psychotiques .

A/ LE STRESS PSYCHIQUE CHEZ DES SUJETS NORMAUX .

En 1932, déjà, WITTKOVER , SCHERINGER et BAY (162) mesurent les modifications du taux d'iode sanguin sous diverses influences émotionnelles de 15 sujets dont ils ont vérifié au préalable l'euthyroïdie . Pour 13 d'entre-eux, le stress émotionnel provoque une augmentation de l'iodémie de plus de 20%,et parmi eux 9 ont une iodémie supérieure à 50% et 3 supérieure de plus de 100% au dosage de contrôle préalable . A la fin de l'émotion, les taux baissent progressivement pour atteindre la normale en environ six heures .

Plus récemment VOLPE, VALE et JOHNSON (158) recherchent la réaction thyroïdienne d'étudiants soumis à la tension et au surmenage d'examens . Pour cela, ils choisissent deux groupes d'étudiants de niveaux différents . Les prélèvements sont faits à des heures strictes le jour de l'examen avant et après celui-ci . Le premier groupe composé de 11 jeunes étudiants en médecine a des PBI dans les limites de la normale . La plus forte variation n'est pas supérieure à 1 mcg pour 100ml de plasma .

Le second groupe composé de 11 étudiants supérieurs de physique du Royal Collège de Toronto montre encore moins de variation du PBI, ce qui semble normal étant donné leur plus grande habitude des examens .

TINGLEY, MORRIS et HILL (155-156) font le même genre d'expérience chez des étudiants en médecine, dans le but de comparer les fluctuations journalières des taux de PBI et de cortisolémie plasmatique avant et lors du stress d'un examen oral .

Le jour de contrôle, le taux moyen du PBI est constant 7, 1 mcg pour 100ml de plasma à 7h, 13h et 17h . Le jour de l'examen, celui-ci ayant lieu entre 13h et 17h, le PBI est toujours à 7, 1mcg au cours des deux premiers prélèvements, mais le troisième dosage fait sur du sang prélevé à 17h montre toujours une nette augmentation supérieure à 0, 5 mcg.

La cortisolémie par contre est toujours plus élevée le matin . Elle chute pendant la journée et cette chute est plus marquée le jour de l'examen à 17h.

Ils concluent qu'il n'existe pas de variation journalière du PBI comme pour la cortisolémie, mais le stress de la situation provoque une nette augmentation de l'hormone thyroïdienne circulante . Une telle augmentation pourrait être expliquée par une libération accélérée d'hormone thyroïdienne ou une diminution de son métabolisme périphérique .

B/ ROLE DE L'EMOTION DANS L'HYPERTHYROIDIE .

L'émotion est considérée depuis longtemps comme ayant une part prépondérante dans la génèse de l'hyperthyroïdie . CHARCOT classait la maladie de Basedow dans les névroses . Divers auteurs avaient constaté, lors de la guerre de 1914-1918, la recrudescence de la maladie de Basedow à la suite de bombardements ou de départ des mobilisés .

NOLAN LEWIS (99) pensait que le goître exophtalmique était une forme aggravée de l'anxiété émotive et faisait remarquer que les symptômes de la maladie de Basedow cliniques, biologiques et psychiques sont ceux de la peur . Certains psychiatres étaient même persuadés qu'ils pouvaient guérir les hyperthyroïdies simplement par la psychothérapie .

MARANON (103) en 1921, est le premier à bien définir le rôle du choc émotif . Il indique que la plupart des malades rattachent à un choc affectif l'apparition de leur goître exophtalmique, mais celui-ci ne survient que sur un terrain de prédilection qu'il appelle le tempérament hyperthyroïdien : nervosité, affectivité exagérée, maigreur, crise d'hypersécrétion gastrique . Il s'arrête aux conclusions suivantes : l'émotion a un rôle indiscutable dans la pathogénie de la maladie de Basedow et en général dans tous les états hyperthyroïdiens, mais elle agit très rarement comme cause primitive chez des sujets normaux au point de vue thyroïdien . Dans la plupart des cas, les sujets ont des prédispositions hyperthyroïdiennes .

Par la suite, de nombreux auteurs se sont intéressés à ces données parmi lesquels MITTLEMANN(111) (1933), DELAY, BOITELLE (45) (1949) , DOBYNS (46) (1956), FERGUSSON-RAYPORT (58) (1956) .....

Actuellement, on admet que la maladie survient sur un terrain particulier d'ordre constitutionnel ou familial qui consiste en une instabilité caractérielle ou une "fragilité" d'équilibre de l'axe diencéphalo-hypophyso-thyroïdien . A partir de là, la cause déclenchante peut être :

1- une agression organique traumatique comme un traumatisme crânien , infectieuse comme une méningite par exemple ou d'autres agressions physiques .

2- beaucoup plus souvent, un trouble d'ordre neuro-affectif (choc émotif, peur, situation conflictuelle) .

3- Enfin, souvent aussi, à la suite d'une simple modification, pouvant être apparemment physiologique , de l'équilibre endocrinien . Cette dernière notion suffit à expliquer la fréquence des hyperthyroïdies dans le sexe féminin, plus particulièrement pendant ou après les épisodes de la vie génitale : puberté, grossesse, lactation et ménopause surtout .

C_/ LE STRESS CHEZ DES SUJETS " A TEMPERAMENT HYPERTHYROIDIEN "

HETZEL , de la HABA et HINKLE (90) provoquent de fortes réactions émotionnelles par des consultations médicales avec interrogatoires poussés de 3 euthyroïdiens et 3 hyperthyroïdiens . Ils trouvent une légère chute initiale du taux de PBI pendant la consultation immédiatement suivie d'une augmentation située bien au-delà des résultats témoins . Ils concluent que la thyroïde n'est pas un organe paresseux concerné seulement par des adaptations à longs termes, mais une glande, qu'elle soit normale ou "hyperfonctionnante", capable de répondre de la même façon à un trouble émotionnel .

REISS, HEMPHILL et coll. (130) pratiquant les mêmes épreuves chez 1040 malades mentaux trouvent une tendance à l'hyper-fonctionnement chez les anxieux ou les dystoniques, avec paradoxalement plus de résultats chez les hommes 74% d'hommes pour 60% de femmes .

DONGIER, WITTKOVER, STEPHENS, NEWSHAM, HOFFMAN (47) veulent prouver l'importance du stress émotionnel dans l'étiologie de l'hyperthyroïdie .

Ils souhaiteraient :

" pouvoir découvrir un jour une cause spécifique ou essentielle de cette affection comme par exemple le BK dans la tuberculose " .

Ils effectuent des études à long terme sur 25 volontaires normaux, et 27 anxieux dont 10 ont des antécédents familiaux ou personnels de thyrotoxicose, cependant aucun de ces derniers ne présente de troubles cliniques thyroïdiens pendant la période d'étude . Le stress consiste en des entrevues successives avec un psychiatre non sécurisant s'appesantissant dans son interrogatoire sur les conflits émotionnels du malade . Ils donnent des doses traceuses d'I^{131} pour calculer le PBI^{131} comme index de fluctuation de la sécrétion thyroïdienne à court terme . Ils ont en plus l'originalité de mesurer :

" la demi-vie biologique de l'I^{131} dans la glande sur une période de trois à quatre semaines " .

" Aucune modification significative du PBI^{131} due au Stress n'est remarquée . Par contre une corrélation nette est trouvée entre le type de courbe de demi-vie des 27 anxieux étudiés et leur test psychodynamique . On essaie de pronostiquer le type de courbe dans un groupe suivant de 44 malades sur la base de travaux psychiatriques . Cette prévision s'est avérée juste dans 34 cas, c'est-à-dire à un index de signification statistique $0,01 < p < 0,001$ selon le Chi Square Test . Par conséquent, en dépit des imperfections de la méthode, ces découvertes peuvent être considérées comme une vérification expérimentale des études psychosomatiques de l'hyperthyroïdie".

Les auteurs appellent chute biologique ou demi-vie biologique de l'I^{131} ,

" le temps mis par la radio-activité pour chuter à la moitié de sa valeur initiale quand elle est corrigée de la demi-vie physique " .

Nous ne savons pas si nous devons attribuer beaucoup de crédits à cette méthode . Pour mesurer l'augmentation de l'utilisation périphérique de l'hormone thyroïdienne , il est regrettable que la demi-vie de T_3 ou de T_4 n'ait pas été recherchée . Mais rappelons que ces travaux sont publiés en 1956 alors que ces derniers examens ne sont pas encore utilisés .

DONGIER et coll. font ensuite certaines réserves sur la possibilité d'obtenir des résultats méthodiques . Ils pensent que plusieurs facteurs entrent en ligne de compte : le type de stress émotionnel induit son intensité et peut-être sa spécificité ; le type de sujets choisis pour les expériences et la précision des méthodes de mesure .

En outre, ils constatent que les traitements physiques comme les électrochocs, les comas insuliniques ou la prise de Chlorpromazine ne dévoilent pas de modifications apparentes de la fonction thyroïdienne .

D/ LE STRESS CHEZ DES MALADES PSYCHIATRIQUES

Les premiers travaux pratiqués n'ont pas bien défini le mode de réaction de la fonction thyroïdienne au stress chez les psychopathes :

BRODY (27) puis STARR et coll. (151) trouvent de faibles modifications du PBI en corrélation avec la "tension psychique" des malades .

BOWMAN et coll. (26) et CRANSWICK (37) mesurant le PBI et la fixation d'iode radio-actif, obtiennent peu de résultats chez des schizophrènes . Il en est de même dans les catatonies périodiques (GORNAL et coll.) (75).

Nous retiendrons notre attention sur les travaux de GIBBONS et de BOARD faits aux alentours de 1960 . Ils sont plus méthodiques et plus complets . Les deux font des dosages surrénaliens en même temps que la mesure du PBI .

GIBBONS, GIBSON, MAXWELL, WILCOX,(69) ne prennent que 21 malades présentant à peu près les mêmes caractéristiques : un syndrome dépressif sévère ; parmi eux plusieurs ont tenté de se suicider . Ils sont tous du sexe mâle, leur âge moyen est de 45 ans et leur maladie a débuté à peu près trois mois avant leur admission , mais ils n'ont subi aucun traitement . Aucun n'est malnutri malgré leur faible appétit . Ils n'ont pas d'anomalie clinique endocrinienne . Leur observation s'étale sur 5 à 6 semaines .

Les stress dont il est tenu compte sont l'admission , les consultations, les électrochocs pratiqués chez 18 d'entre eux en cours d'hospitalisation . Enfin , la survenue de variations d'humeur ou de perturbations extérieures sont étroitement surveillées par le personnel infirmier .

Les 17 céto-stéroïdes et 17 hydroxycorticoïdes sont mesurés trois fois par semaine sur des urines de vingt-quatre heures ; le PBI toutes les semaines et aussi parfois le rapport d'activité d'I^{131} cou/cuisse . La fonction thyroïdienne et surtout la fonction surrénalienne ont des fluctuations considérables montrant une réactivité nette du cortex cérébral . Ces fluctuations ne sont pas rapportées à l'évolution de la maladie ni à l'électrochocthérapie , mais elles semblent plutôt solidaires des changements d'humeur ou de la survenue de certains évènements particuliers troublant son comportement en provoquant l'anxiété ou l'agitation .

BOARD , PERSKY, HAMBURG interrogent, vingt-quatre heures après leur entrée en hôpital psychiatrique , 30 patients . Ces interrogatoires ayant lieu à 9h du matin durent environ 30mn et ne doivent être ni stressant ni thérapeutique . Ils tendent à encourager la libre expression des sentiments personnels mais ne doivent pas explorer les aires de conflit . Les prises de sang sont pratiquées juste avant l'entrevue puis trois heures après, aux alentours de midi . PBI et 17 hydroxycorticoïdes sont dosés . Le même processus est répété au bout de deux semaines d'hospitalisation .

Quels que soient les malades, les PBI et les 17 hydroxycorticoïdes sont élevés lors du deuxième prélèvement mais les surrénales réagissent beaucoup mieux (plus de 60%) que la thyroïde (plus de 20% par rapport aux taux précédents) .

Ces patients sont divisés en plusieurs groupes selon la maladie mentale qui précipite leur hospitalisation, selon leurs réactions à cette hospitalisation, leurs traitements, leurs soucis personnels auxquels ils réagissent par une détresse émotionnelle plus ou moins sévère, ou dans quelques cas par des actes désespérés de défense ; enfin selon l'importance de la désintégration de leur personnalité, sous divisée en psychotiques simples et psychotiques dépressifs .

Ils constatent que les traitements pratiqués pendant l'hospitalisation ont une action certaine sur les fonctionnements thyroïdiens et surrénaliens . Mais, si les électrochocs activent ces glandes cibles, les barbituriques tendent à abaisser les taux des 17 OH et de PBI .

D'autre part, les psychotiques dépressifs sont beaucoup plus activables que les autres psychotiques , les 17 OH sont augmentés de plus de 80% et les PBI de plus de 35 % .

De même, plus la détresse émotionnelle est grande, plus les sécrétions hormonales sont importantes, particulièrement pour la thyroïde . Enfin l'agitation et l'anxiété, lors du premier interrogatoire, sont aussi un facteur d'hyperactivité .

Ils font remarquer pour conclure qu'il est très difficile de trouver une méthode stricte et bien définie pour étudier le stress . Chaque individu a sa manière particulière de réagir aux troubles environnants . Certains ne sont pas du tout affectés par ceux-ci . Il est aussi intéressant de savoir si le sujet ne s'est pas déjà trouvé dans des situations semblables, ce qui diminuerait la force du stress ou de noter les changements apparents de son attitude en cours d'investigations .

Ces différentes données psychologiques du problème sont souvent très complexes et contiennent des éléments qui peuvent être plausiblement interprétés de manière différente . Ainsi, un chercheur possédant certaines données physiologiques lui permettant de faire des mesures assez précises peut être influencé dans l'évaluation du matériel psychologique correspondant .

II - STRESS PHYSIQUE

De nombreux travaux ont été faits sur la réponse thyroïdienne au traumatisme avant 1960 . Ils sont l'œuvre , pour la plupart, d'auteurs américains . Avant l'étude comparative de ces différentes recherches, certaines réserves sont à faire :

1°- Les auteurs n'ont pas toujours choisi d'examiner le même aspect de la fonction thyroïdienne . Certains se contentent du PBI , SPI ou BEI , d'autres font des courbes de fixation, d'autres encore essaient de mesurer l'utilisation périphérique de la thyroxine .

2°- Ils ne contrôlent généralement pas la fonction surrénalienne qui est susceptible de modifier la fonction thyroïdienne .

3°- Ils ne disposent pas d'un grand éventail d'agents stressants, les seuls traumatismes utilisables semblent être les interventions chirurgicales puisqu'il nous faut un élément de comparaison dans la mesure des fonctions endocrines avant le stress . Mais là encore, nous nous heurtons au fait que les opérations sont pratiquées sur des sujets dont les moyens de défense sont amoindris , car la plupart sont opérés au cours d'affections de longue durée comme des cancers . Nous n'avons pas d'exemple d'intervention sur affection aiguë en raison même du caractère d'urgence de l'acte qui nous interdit de pratiquer des examens inutiles pré-opératoires; et même s'ils étaient pratiqués, les résultats seraient perturbés par le stress de l'affection elle-même comme par exemple la douleur dans un syndrome abdominal aigu .

A_/ STRESS PHYSIQUE NON CHIRURGICAL

Seuls VOLPE, VALE et JOHNSON (159) ont essayé d'étudier chez l'homme les répercussions sur la thyroïde d'un stress physique non opératoire . Ils s'adressent à des sujets, on ne peut plus sains, 7 joueurs professionnels de football américains dont ils dosent le PBI avant et après un entraînement et un match officiel .

" les fluctuations hormonales restent dans les normes habituelles" , c'est-à-dire sans changement .

Par contre, les PBI de 9 infarctus du myocarde sont légèrement augmentés sauf lorsqu'il existe des complications comme un collapsus cardio-vasculaire . On peut penser que leurs résultats tendent à confirmer l'indifférence de la thyroïde de sujets sains ou trop fortement agressés .

Cependant , l'infarctus est un stress contestable, car on conçoit qu'il est difficile de faire des contrôles avant sa survenue et au cours de son installation, l'utilisation de vasopresseurs dérivés de l'adrénaline ou de corticoïdes est bien souvent inévitable .

B_/ STRESS CHIRURGICAL

Tous les auteurs s'accordent pour affirmer qu'il existe après un traumatisme chirurgical des réponses endocriniennes et surtout hypophysaires, surrénaliennes et thyroïdiennes .

Parmi eux, seuls PETERS et MAN (119) concluent que les interventions provoquent une diminution de la fonction thyroïdienne . Ils constatent une chute du taux de PBI variant de 0, 5 à 3mcg pour 100ml de plasma pendant le premier et le deuxième jour qui suivent l'opération avec un retour à la normale dans un intervalle variable, le degré de cette chute étant proportionnel à la sévérité du traumatisme . On peut tout de suite affirmer que ces conclusions sont bien hâtives puisque les auteurs ne tiennent pas compte des modifications immédiates survenues dans les heures qui suivent le stress ; leurs prélèvements étant seulement pratiqués au bout de douze heures, vingt-quatre heures et quarante-huit heures .

SCHWARTZ et ROBERTS (142) nous en apportent la preuve en dosant la PBI dans les mêmes conditions toutes les heures pendant dix heures ; les premiers prélèvements étant obtenus dès la fin de l'intervention . Ils constatent une élévation du PBI pendant les trois premières heures, suivie d'un déclin progressif . Il s'agit, dans tous ces travaux, d'interventions majeures comme des lobectomies pulmonaires, des ablations du sein, des thoracotomies, hystérectomies, gastrectomies, curages ganglionnaires et même une surrénalectomie bilatérale .

D'autres auteurs dosent le SPI (Sérum Précipitable iodine) pour mesurer l'hormonémie : ENGSTROM et MARKARDT(51) ne constatent que des variations dans les limites des valeurs normales chez 19 malades soumis à des opérations importantes . Les seules variations nettes sont une chute progressive constatée chez 3 malades décédés dans les suites opératoires . Par contre SHIPLEY et MAC INTYRE (148) s'ils retrouvent une indifférence thyroïdienne dans la moitié de leurs observations, obtiennent dans l'autre moitié une élévation du SPI et de la courbe de fixation de l'I ^{131} .

BLOUND et HARDY (18) observent aussi chez environ la moitié des sujets opérés une augmentation de la fixation thyroïdienne supérieure à 10%, l'autre moitié présentant des courbes inchangées ou s'élevant à peine .

PERRY et GEMMELL (118) ne trouvent pas de grandes modifications dans leur dosage du SPI , mais une élévation de l'excrétion urinaire iodée pensant ainsi à une augmentation en post-opératoire du taux de dégradation de thyroxine dans les tissus qui contrebalancerait une hypersécrétion de thyroxine dans le sang .

COPE, NARDI et coll. (36) remarquent que la consommation d'oxygène des grands brûlés est nettement élevée pendant les semaines de cicatrisation , même chez

les hyperthyroïdiens . Le degré d'élévation du Métabolisme de base est comparable à la sévérité de la brûlure . Pour expliquer cela, ils additionnent les possibilités de métabolisme local des blessures, l'action dynamique de la nourriture hyperprotidique des malades et l'activité de certaines glandes endocrines avec notamment une hyperactivité thyroïdienne (mesurée par PBI et fixation d' I^{131}), ce qui fait penser qu'il existe une augmentation de l'utilisation périphérique de l'hormone thyroïdienne .

GOLDENBERG, ROSENBAUM, WHITE et HAYES (73-74) après avoir mesuré les activités thyroïdiennes et surrénaliennes chez de nombreux opérés trouvent des types de réponses variables pouvant être groupés ainsi :

1°- L'activité thyroïdienne augmente immédiatement après l'intervention suivie par une augmentation de l'activité surrénale laquelle entraîne une diminution de la fonction thyroïdienne .

2°- Il existe une augmentation de l'activité surrénalienne avec inhibition immédiate de la thyroïde .

3°- D'autres fois, la thyroïde réagit seule ; les constantes surrénaliennes restant inchangées, ou encore la thyroïde et la surrénale ne répondent pas dans les interventions mineures .

C/ CRITIQUE

EUCLID M. HAMBURY (84) fait des réserves pertinentes dans une revue des travaux sur l'activité thyroïdienne après un traumatisme chirurgical . Pour lui, les deux tiers des sujets opérés ne présentent pas d e

variation de leur thyroxine circulante, par contre un tiers des taux post-opératoires de thyroxine sont nettement élevés . Il pense justement que beaucoup de facteurs entrent en ligne de compte :

- l'importance du traumatisme opératoire, sa nature et sa durée,
- la longueur et le type de maladie qui motivent l'intervention ,
- l'âge et la nutrition du patient ,
- la présence ou l'absence d'autres interventions dans les antécédents proches ou lointains,
- la nourriture, les médications ou la quantité de liquides qui sont administrés pendant toute la période des examens ,
- la survenue de complications et le mode d'anesthésie .

Il nous faut d'autre part remarquer que thyroïde et rein sont compétitifs pour les iodures circulants . Un tiers est capté par la thyroïde et les deux tiers restants sont éliminés par les reins . Le "Trapping" dépend donc de deux variables l'avidité de la thyroïde et la concentration iodée du sang qui lui est présentée . De plus la clearance rénale post-opératoire peut être altérée par l'oligurie ou par une maladie rénale, ce qui entraînerait une concentration sanguine élevée .

Il pense que les variations journalières des différents paramètres devraient être définies pour chaque malade . "Trapping" et "binding" se font en même temps dans une thyroïde normale ; or si le PBI a une relative stabilité de jour en jour, il y a des variations de fixation chez un sujet normal pouvant atteindre $\pm$ 26% dans des conditions égales de température , humidité, nourriture, médications et activité .

Quels que soient la fixation, la libération , le transport, le taux de dégradation périphérique et le taux d'excrétion rénale de l'iode ils reflètent tous une fonction particulière .

La clearance thyroïdienne serait donc la meilleure représentation de l'activité de la thyroïde . Sa détermination dépendrait de l'évaluation du taux de fixation et de la concentration hormonale plasmatique dosée à plusieurs intervalles courts après injections d'une dose traceuse ; avec des résultats exprimés en ml d'iode plasmatique filtré par mn .

Il conclut qu'après le stress chirurgical : la concentration de thyroxine sérique augmente nettement au moins dans les premières heures ainsi que le taux de dégradation périphérique . Ceci supposerait que les fixations thyroïdiennes doivent être élevées s'il n'y a pas concurrence d'un stock de réserve de la glande .

D_/ INTERRELATIONS GLANDULAIRES

Une autre réserve s'impose ; nous ne tenons pas assez compte des interrelations glandulaires . Trois éléments interviennent certainement:l'hypophyse, les surrénales et les ovaires .

La T.S.H. agit directement sur la captation, l'organification de l'iode, la formation de T_3 et T_4 et la sécrétion hormonale .

KEATING et coll. (95) montrent que la T.S.H. augmente d'abord le taux de PBI puis après un temps de latence agit sur la fixation et la synthèse hormonale .

Certains auteurs POCHIN (121) MARGOLESE et GOLUR (105) trouvent d'abord une variation cyclique nette du taux d'hormone thyroïdienne selon les menstruations ainsi que chez les femmes enceintes . On sait d'autre

part, qu'une hyperfolliculinie peut être à l'origine d'une thyréose compensatrice . Il est maintenant certain que les œstrogènes à dose normale diminuent l'utilisation tissulaire de l'hormone thyroïdienne et à fortes doses freinent le feed-back . Il semblerait donc qu'on doive tenir compte du sexe du sujet dans l'interprétation des résultats .

Il reste le problème de la participation surrénalienne . L'augmentation du taux de cortisol plasmatique ralentit la fixation d'iode par la thyroïde et freine la synthèse de thyroxine . Il abaisse aussi la concentration de PBI (HILL, REISS, FORSHAM et THORN) (91) .

On sait d'autre part que la participation primaire de la thyroïde au stress est incontestable puisque des injections d'adrénaline ou de nor-adrénaline augmentent le taux d'hormones thyroïdiennes circulantes (HILL, REISS, FORSHAM, THORN (91), ELLIS (50) .

La cortico-surrénale aurait donc tendance à inverser les effets primitifs du stress sur la thyroïde .

Conformément aux conclusions de GOLDENBERG, il semble que si la thyroïde réagit, son fonctionnement augmente immédiatement après le stress . Puis l'hyperactivité surrénalienne provoque un ralentissement thyroïdien . Cette théorie expliquerait la variation du taux hormonal circulant dans les heures, voire les jours qui suivent l'agression .

Cependant, si cette agressivité est trop importante (stress aspécifique) la réaction surrénalienne est immédiate et puissante ce qui paralyserait la thyroïde .

Si par contre l'agression est trop faible, la thyroïde et la surrénale ne répondent pas .

Il est à noter que l'hydrocortisone n'a aucune influence sur la dégradation périphérique de la thyroxine (INGBAR, FREINKLE) (94) .

E_/ APPLICATION CLINIQUE

Deux types de stress sont proposés en clinique (J. DECOURT) (43) :

1°- le test à l'hypoglycémie insulinique (SENDRAIL 1953)qui montre lorsque la chute de la glycémie atteint au moins 30% du taux glycémique de base, une hypersécrétion de T.S.H. pouvant être appréciée sur l'augmentation de la fixation thyroïdienne de l'iode radio-actif et sur l'élévation du taux de l'iode protidique du plasma .

2°- Le test au Pyrexal : l'injection intra-veineuse de ce produit provoque la fièvre entraînant une hyperactivité surrénalienne et thyroïdienne . Mais ce test est moins fidèle .

Ces épreuves devraient servir à mesurer la stimulation anté-hypophysaire par les "releasing factors", l'hypothalamus étant souvent excité indirectement par le Stress . Mais ces Stress sont aspécifiques et une réaction surrénalienne très forte risquerait de perturber la réponse thyroïdienne .

***

TRAVAUX PERSONNELS

***

Dans les chapitres précédents, nous avons revu la plupart des publications faites sur l'activation thyroïdienne par la post-hypophyse et par le Stress . Nous avons essayé de faire ressortir ce qui nous apparaît comme une évidence :

1°- Le caractère inconstant, l'infidélité, la difficulté d'interprétation et de classification de la réactivation par tous les extraits neuro-hypophysaires connus , que ce soit chez l'homme ou chez l'animal .

2°- La certitude de la survenue de modifications anatomo-histologiques et physiologiques de la thyroïde après certains stress physiques ou émotionnels .

A la suite des publications de GILBERT - DREYFUS (72) , aux alentours de 1960, sur le test à la post-hypophyse, nous pensions que cette épreuve nous serait d'une grande utilité dans les investigations de la fonction thyroïdienne nous permettant de démembrer le cadre des hypothyroïdies d'origine centrale . En effet, les résultats pourraient être interprétés comme démontrant la libération d'hormone thyréotrope par l'anté-hypophyse lors d'une stimulation par les neuro-hormones d'origine diencéphalique .

" Si l'anté-hypophyse est atteinte et se trouve en état de repos fonctionnel, du fait de l'absence d'incitation hypothalamique, la perfusion provoque une décharge de T.S.H. démontrée par l'ascension de la courbe d'I^{131}. Le test est alors positif au même titre que le test de Quérido . Au contraire, si l'hypothyroïdie est en rapport avec une destruction de l'anté-hypophyse, l'épreuve de stimulation par la post-hypophyse ou l'ocytocine sera négative . Ce résultat est alors en contraste avec le test à l'hormone thyréotrope qui lui, est positif dans tous les cas d'hypothyroïdie d'origine secondaire ".

(GILBERT-DREYFUS).

Mais nous sommes déçus par les essais d'application de cette épreuve ; bien que nous ayons respecté scrupuleusement les données de GILBERT-DREYFUS . Nous rejetons tout d'abord tout parallélisme des fonctions thyréotrope et corticotrope . Les résultats nous apparaissent discordants avec impossibilité de les utiliser pour faire une classification des hypothyroïdies . D'autre part, des effets accessoires nous paraissent suspects de modifier la clearance rénale : les extraits utilisés pouvant avoir un effet antidiurétique et leur solvant alcoolique serait au contraire un excitant central de la soif avec en plus un léger pouvoir diurétique .

Un facteur de perturbation des résultats nous semble beaucoup moins accessoire ; le Stress de l'épreuve . Nous avons donc refait la même épreuve avec des malades pris strictement dans les mêmes conditions que les premiers , mais en omettant d'introduire l'extrait de post - hypophyse Choay ou le Syntocinon dans le flacon de Sérum glucosé isotonique . Nous constatons alors une similitude des nouveaux résultats avec les précédents obtenus sous l'effet de la neuro-hormone . Mais, le sérum glucosé , semble-t-il, contient du lactose en assez grande proportion. Le lactose possédant un pouvoir stressant, serait-il seul à l'origine de l'hyperfonctionnement glandulaire ? Nous

renouvelons alors l'épreuve en utilisant du sérum salé isotonique provoquant aussi les mêmes résultats .

Pour obtenir le stress pur de l'épreuve, nous supprimons tout liquide du flacon que nous avons bien pris soin d'envelopper à l'aide d'une poche de tissu, afin que le malade ne puisse se rendre compte de la supercherie . Nous constatons, ici encore, une similitude des résultats avec ceux obtenus par le test à la post-hypophyse .

CHOIX DU MALADE

Les malades doivent satisfaire à plusieurs conditions qui sont difficiles à remplir chez des sujets hospitalisés dans un service d'endocrinologie à "forte ventilation" , motif pour lequel nous avons dû espacer nos travaux sur trois ans, afin d'obtenir un plus grand nombre de cas .

1°- Leur fixation thyroïdienne doit se situer dans les limites de la normale ou être initialement abaissée c'est-à-dire inférieure ou égale à 25% à la troisième heure et à 40% à la sixième heure . Il est préférable pour obtenir une activation thyroïdienne plus spectaculaire, d'utiliser des courbes situées dans les limites inférieures de l'euthyroïdie ou en hypothyroïdie . C'est une réserve importante faite avant les travaux originaux sur l'épreuve à la post-hypophyse . Nous avons pu confirmer la nécessité de cette condition dans le service . Les hypothyroïdies non primitives, les obésités, les états dépressifs y satisfont le plus souvent . Le taux d'hormonémie totale plasmatique mesuré par le test de BLANQUET et MEYNIEL (17) ne doit pas être supérieur aux pourcentages normaux maximum .c'est-à-dire inférieur ou égal à 0, 5% à 24 h. et à 1% à 48 h .

2°- Tout stress autre que celui de l'épreuve doit être évité . Le test est pratiqué au moins dix jours après l'admission qui pourrait être particulièrement stressante chez des sujets émotifs . Le malade ne doit avoir subi aucun traitement chirurgical pendant son hospitalisation ou dans ses antécédents proches, il en est de même des traitements médicaux qui peuvent stimuler ou freiner les relais cortico-diencéphaliques comme les barbituriques ou les tranquillisants . Enfin, nous éviterons particulièrement les agressions psychiques, en recommandant tout particulièrement le malade au personnel infirmier et en reportant toute entrevue avec la psychologue du service après notre épreuve .

3°- Le séjour du malade dans le service devra être d'au moins quinze jours pour les raisons énoncées plus haut et on évitera le plus possible les permissions de sorties de l'après-midi ou du week-end . Ces dernières conditions sont de loin les plus difficiles à réaliser .

Pour toutes ces raisons, notre épreuve devait être appliquée en majorité à des obèses venues pour cures d'amaigrissement ou à des personnalités névrotiques chez lesquelles nous avions éliminé, après les premiers examens, toute endocrinopathie .

METHODE UTILISEE

1°- Perfusion de post-hypophyse

La première courbe de fixation de l'iode radioactif est réalisée chez chaque sujet dans la semaine qui suit son admission , selon la technique classique : (85)

Absorption d'une dose traceuse d'I^{131} de 50 à 75 micro-curies, un compteur à scintillation mesure le rayonnement gamma émis par cette dose et fixé sur la glande . On effectue les mesures de la 3ème, 6ème, 9ème, 24ème et 27ème heure ; en éliminant par un interrogatoire poussé toute prise d'élément iodé (I^{127}) dans les antécédents, qui pourraient provoquer un maquillage thyroïdien. D'ailleurs ce maquillage est détecté, s'il existe, par un PBI et le dosage de l'iode total, examen que nous pratiquons systématiquement .

Conjointement à la courbe de fixation d'I^{131} l'hormonémie totale plasmatique est mesurée selon la technique de BLANQUET et MEYNIEL (17) . Sur des prises de sang faites à la 24ème et la 48ème heure, on mesure la radio-activité sur $2cm^3$ de plasma que l'on reporte sur la masse totale du plasma . " C'est la proportion d'Iode radio-actif ingéré, transformé par la Thyroïde en hormone" selon BLANQUET . Les pourcentages normaux sont de 0, 1% à 0, 5% à 24h et de 0, 5% à 1% à 48 heures .

Parallèlement à ces investigations thyroïdiennes, nous demandons sur des urines de vingt-quatre heures une recherche de 11 désoxy 17 cétostéroïdes selon la méthode de Zimmermann et de 17 hydroxycorticostéroïdes selon la méthode de Porter et Silber, ce qui nous donne un reflet de l'activité surrénalienne .

Ultérieurement, environ une semaine après ces examens, nous opérons selon la méthode énoncée dans la publication princeps de GILBERT-DREYFUS : pendant trois jours consécutifs, perfusion intra-veineuse de 5 unités de post-hypophyse (Choay) diluées dans 500 cm^3 de sérum glucosé isotonique . Le débit de cette perfusion est réglé pour une durée de 8 heures .

Le quatrième jour, c'est-à-dire, le lendemain du dernier jour de l'épreuve, sont entrepris à nouveau un test de fixation thyroïdienne de l'I^{131} et un dosage

d'hormonémie plasmatique . Les résultats sont corrigés de l'activité résiduelle due aux premiers examens . Les dosages surrénaliens (17 hydroxy-corticostéroïdes et 11 désoxy 17 cétostéroïdes) sont aussi mesurés sur des urines de 24 heures prélevées le troisième jour et le quatrième jour de l'épreuve .

Si la durée du séjour du malade dans le service est assez longue, nous pratiquons aussi un test de Quérido à la thyréostimuline à titre de comparaison avec la réponse précédente .

2°- Perfusion par le sérum glucosé isotonique .

Nous reprenons exactement la même méthode, en faisant couler en huit heures un flacon de 500 cm^3 de sérum glucosé isotonique, trois jours consécutifs, mais sans post-hypophyse .

3°- Perfusion fictive .

Toujours avec le même protocole général , nous imposons une épreuve un peu différente des précédentes . Une aiguille est placée dans une veine du sujet . Nous la relions par une tubulure à un flacon de sérum physiologique que nous prenons soin d'envelopper d'une poche de papier ou de tissu sombre . Le motif invoqué pour expliquer cet acte aux malades est : " la protection du contenu du flacon de l'exposition à la lumière " . Nous faisons alors couler (4 à 5cm^3) de sérum puis nous bloquons totalement le débit . Le malade est laissé ensuite pendant huit heures dans la position habituelle des perfusés : en décubitus dorsal ou en position assise, l'avant-bras piqué maintenu dans une gouttière .

RESULTATS

Pour simplifier notre tableau, nous ne retenons pour la fixation d'iode radio-actif que le pourcentage maximum de fixation . Celui-ci nous donne un reflet fidèle de la courbe qui est généralement régulièrement ascendante . Le plus souvent, cette fixation maxima est située à la vingt-quatrième ou vingt-septième heure . Dans quelques exceptions, cependant, la thyroïde fixe mieux à la neuvième heure . Nous n'en avons que deux exemples : l'observation n°2 après perfusion fictive et l'observation n°4 après perfusion de sérum glucosé (voir p. 117 quelques exemples de courbes de fixation) .

Nous calculons la différence de nos résultats avant et après perfusion en valeur absolue (V. A.) et en valeur relative (V. R.) . Si au premier examen nous avons par exemple obtenu une fixation X et au second examen une fixation Y , nous aurons : V. A. = Y - X et V.R. = $\frac{V.A.}{X}$

Nous ferons de même pour les hormonémies obtenues à vingt-quatre et quarante-huit heures . Pour les dosages de 17 cétostéroïdes et 17 hydroxycorticostéroïdes urinaires, nous comparerons séparément les deux derniers résultats avec le premier .

***

-- I --

T E S T

A LA POSTHYPOPHYSE

				Fixation d'I 131	*V.A.*	*V.R. %*	*Hormoném 1*	*2*
1	M... Claude - Obésité	21 ans	F.	30 - 40	+ 10	+ 30	0,05- 0, 0,12- 0,	
2	B... Hélène - Aménorrhée	39 ans	F.	32 - 40	+ 8	+ 25	0,31- 0, 0,08- 0,	
3	H... Jean-Claude - Retard pubertaire	18 ans	M.	30 - 39	+ 9	+ 33	0,96- 2, 0,33- 0,	
4	G... Arlette - Obésité, névrose obsessionnelle	26 ans	F.	32 - 48	+ 16	+ 50	0,22- 0, 1,08- 2,	
5	L... Juliette - Hypothyroïdie non primitive	38 ans	F.	4 -5,5	+1,5	+ 37	0,20- 0, 1,56- 1,	
6	C... Huguette - Aménorrhée, hypothyroïdie non primitive	25 ans	F.	6,5-7,0	+0,5	+ 8	0,10- 0, 0,20- 0,	
7	L... Marcel - Personnalité névrotique	26 ans	M.	20 - 30	+ 10	+ 50	0,06- 0, 0,08- 0,	
8	B... Jacqueline - Obésité	36 ans	F.	15 - 30	+ 15	+100	0,25- 0, 0,39- 0,	
9	V... Jeanne - Psychasthénie	55 ans	F.	15 - 20	+ 5	+ 33	0,08- 0, 0,09- 0,	
10	W... Alice - Obésité	30 ans	F.	25 - 25	0	0	0,05- 0, 0,09- 0,	
11	H... Louise - Obésité	37 ans	F.	25 - 30	+ 5	+ 20	0,08- 0, 0,03- 0,	
12	O... Françoise- Aménorrhée, névrose obsessionnelle	19 ans	F.	20 - 20	+ 0	+ 0	0,03- 0, 0,08- 0,	
13	R... François - Personnalité névrotique	36 ans	M.	15 - 25	+ 10	+ 67	0,03- 0, 0,02- 0,	
14	C... Michèle - Obésité	21 ans	F.	25 - 25	+ 0	+ 0	0,06- 0, 0,08- 0,	
15	P... Sylvie - Hypopituitarisme	34 ans	F.	16 - 25	+ 9	+ 56	0,25- 0, 0,40- 0,	
16	M... André - Obésité	29 ans	M.	35 - 31	- 4	- 11	0,25- 0, 0,20- 0,	
17	M... Denise - Obésité	32 ans	F.	28 - 45	+ 17	+ 38	0,13- 0, 0,16- 0,	

..	V.R. %	17 Céto 1 - 2 - 3	V.A.	V.R. %	17 OH 1 - 2 - 3	V.A.	V.R. %
08	+ 160	9,1- 6,5- 7,5	- 2,6	- 30	2,9- 1,3- 1,9	- 1,6	- 60
0	+ 83		- 1,6	- 18		- 1	- 34
5	- 48	2,3- 6,4- 7,2	+ 4,1	+ 178	1,9- 3 - 3	+ 1,1	+ 58
3	+ 162		+ 4,9	+ 213		+ 1,1	+ 58
4	+ 119	3,1-11,2- 3,8	+ 8,1	+ 261	3,5-11 - 3,2	+ 7,5	+ 214
5	+ 45		+ 0,7	+ 22		- 0,3	- 9
54	+ 245	0,7- 5,6- 4,9	+ 4,9	+ 700	0,9- 6,3- 2,4	+ 5,4	+ 600
26	+ 117		+ 4,2	+ 600		+ 1,5	+ 167
70	+ 350	3,9- - 8,4	+ 4,5	+ 115	3,2- - 6,4	+ 3,2	+ 100
0	+ 6						
3	+ 130	5,2- 4,6- 5,3	- 0,6	- 12	6,3- 5,3- 8,9	- 1	- 16
53	+ 265		+ 0,1	+ 2		+ 2,6	+ 41
2	+ 200	11,8-13,3-14,6	+ 1,5	+ 13	6 - 4,4- 9	- 1,6	- 27
8	+ 225		+ 2,8	+ 23		+ 3	+ 50
07	+ 28	8,1- 9,1-18,7	+ 1	+ 12	6 -10 -10	+ 4	+ 67
03	+ 8		+10,6	+ 131		+ 4	+ 67
4	+ 178	1,8- 2 - 3,5	+ 0,2	+ 11	1,6- 1,8- 3,9	+ 0,2	+ 12
6	+ 178		+ 1,7	+ 95		+ 2,3	+ 144
21	+ 420	9,8-11 -12,6	+ 1,2	+ 12	5 - 7 -21	+ 2	+ 40
45	+ 500		+ 2,8	+ 29		+16	+ 320
92	- 25	6 - 7 - 6	+ 1	+ 17	6 - 6,5-13	+ 0,5	+ 8
99	+ 300		+ 0	0		+ 7	+ 117
97	+ 233	3,5- 5 - 8	+ 1,5	+ 43	2 - 6 - 5,5	+ 4	+ 200
91	- 12		+ 4,5	+ 129		+ 3,5	+ 175
08	+ 267	7,5- 8,7- 7,5	+ 1,2	+ 16	2,5- 6,4- 6	+ 3,9	+ 156
09	+ 450		+ 0	0		+ 3,5	+ 140
92	- 33	10,5- 9 -10,5	- 1,5	- 14	8 -10,5-12,4	+ 2,5	+ 31
91	+ 12		+ 0	0		+ 4,4	+ 55
0	+ 40	4,4- 4,5- 6	+ 0,1	+ 2	2,3- 5,7- 6,1	+ 3,4	+ 148
05	- 12		+ 1,6	+ 36		+ 3,8	+ 165
27	+ 108	3,4- 8,6- 4	+ 5,2	+ 153	1,6- 7,3- 6	+ 5,7	+ 356
0	+ 250		+ 0,6	+ 18		+ 4,4	+ 275
7	+ 386	8,7- - 8,9	+ 0,2	+ 2	3,1- - 6	+ 2,9	+ 93
4	+ 400						

-- II --

T E S T

AU SERUM GLUCOSÉ ISOTONIQUE

				Fixation d'I 131	V.A.	V.R. %	Hormoném 1	2
1	L... Marie-Rose - Obésité, hypertension	48 ans	F.	25 - 27	+ 2	+ 8	0,12- 0, 0,11- 0,	
2	S... Marcelle - Obésité	38 ans	F.	32 - 32	0	0	0,03- 0, 0,06- 0,	
3	V... Jacqueline - Obésité	30 ans	F.	30 - 30	0	0	0,04- 0, 0,08- 0,	
4	L... Yvette - Névrose hystérique	24 ans	F.	32 - 25	- 7	- 22	0,07- 0, 0,04- 0,	
5	B... Evelyne - Obésité	12 ans	F.	12 - 30	+ 18	+150	0,03- 0, 0,06- 0,	
6	F... Jean-Claude - Obésité, névrose obsessionnelle	54 ans	M.	40 - 30	- 10	- 25	0,07- 0, 0,05- 0,	
7	C... Michel - Maigreur	51 ans	M.	25 - 32	+ 7	+ 28	0,02- 0, 0,03- 0,	
8	S... Jean - Psychasthénie	32 ans	M.	35 - 40	+ 5	+ 14	0,01- 0, 0,02- 0,	
9	B... Marie - Obésité, hypothyroïdie non primitive	57 ans	F.	2 - 23	+ 21	+ 1050	0,01- 0, 0,02- 0,	
10	H... Germaine - Anorexie	51 ans	F.	15 - 25	+ 10	+ 67	0,03- 0, 0,03- 0,	
11	B... Marie - Obésité	55 ans	F.	30 - 32	+ 2	+ 7	0,05- 0, 0,10- 0,	
12	T... Micheline - Anorexie, névrose hystérique	35 ans	F.	25 - 32	+ 7	+ 28	0,03- 0, 0,09- 0,	

	V.R. %	17 Céto 1 - 2 - 3	V.A.	V.R. %	17 OH 1 - 2 - 3	V.A.	V.R. %
22	+ 183	5,7- 4,3- 5,1	- 1,4	- 24	5,7- 4,4- 4,4	- 1,3	- 23
89	+ 354		- 0,6	- 11		- 1,3	- 23
05	+ 166	4 - 5 - 4,5	+ 1	+ 25	1,6- 3,3- 2	+ 1,7	+ 106
01	+ 16		+ 0,5	+ 13		+ 0,4	+ 25
17	+ 420	9,7- 7,5- 3,8	- 2,2	- 23	3,4- 3,9- 2,2	+ 0,5	+ 15
52	+ 650		- 5,9	- 61		- 1,2	- 35
01	+ 14	2,2- 3,3- 3	+ 1,1	+ 50	2,9- 3,9- 5,5	+ 1	+ 35
07	+ 175		+ 0,8	+ 36		+ 2,6	+ 90
08	+ 277	2,5- 4,6- 7,5	+ 2,1	+ 84	1,6- 2,1- 2,6	+ 0,5	+ 31
17	+ 283		+ 5	+ 200		+ 1	+ 62
02	- 28	2,3- 4,6- 7,2	+ 2,3	+ 100	1,4- 2 - 4	+ 0,6	+ 43
03	+ 60		+ 4,9	+ 213		+ 2,6	+ 186
18	+ 900	4,5-10,3- 7,9	+ 5,8	+ 129	3,4- 8,2- 9,5	+ 4,8	+ 141
17	+ 567		+ 3,4	+ 76		+ 6,1	+ 179
09	+ 900	2,2- 4,9- 4,2	+ 2,7	+ 123	1,9- 3,1- 3,6	+ 1,2	+ 63
10	+ 500		+ 2,0	+ 91		+ 1,7	+ 89
12	+1200	3,8- 2,7- 1,4	- 1,1	- 29	1,5- 5,2- 4,6	+ 3,7	+ 247
10	+ 500		- 2,4	- 63		+ 3,1	+ 207
07	+ 233	0,4- 2,5- 2,2	+ 2,1	+ 525	0,5- 4,2- 4,2	+ 3,7	+ 740
18	+ 600		+ 1,8	+ 450		+ 3,7	+ 740
05	+ 100	6,4- 5,1- 6,5	- 1,3	- 20	1,9- 3,9- 4,8	+ 2	+ 105
10	+ 100		+ 0,1	+ 2		+ 2,9	+ 153
17	+ 566	3,3- 2,7- 3,5	- 0,6	- 18	2,9- 2,9- 3,6	+ 0	0
41	+ 455		+ 0,2	+ 6		+ 0,7	+ 24

-- III --

T E S T

A LA PERFUSION FICTIVE

				Fixation d'I 131	V.A.	V.R. %	Hormoném 1	2
1	L... Emma - Obésité	65 ans	F.	30 - 60	+ 30	+100	0,50- 0, 0,55- 0,	
2	B... Nicole - Névrose hystérique	28 ans	F.	35 - 40	+ 5	+ 14	0,06- 0, 0,08- 0,	
3	R... Ghislaine - Obésité	17 ans	F.	20 - 30	+ 10	+ 50	0,06- 0, 0,30- 0,	
4	T... Germaine - Obésité	40 ans	F.	30 - 24	- 6	- 20	2,40- 0, 0,16- 0,	
5	M... Jacqueline - Sinistrose	28 ans	F.	35 - 35	0	0	0,22- 0, 0,66- 0,	
6	L... Albert - Névrose d'angoisse	52 ans	M.	22 - 40	+ 18	+ 82	0,12- 1, 0,24- 1,	
7	G... Ginette - Obésité, névrose obsessionnelle	37 ans	F.	20 - 20	0	0	0,09- 0, 0,10- 0,	
8	G... Eliane - Obésité, personnalité névrotique	20 ans	F.	30 - 30	0	0	0,09- 0, 0,26- 0,	
9	M... Yolande - Obésité	29 ans	F.	18 - 21	+ 3	+ 17	0,07- 0, 0,04- 0,	
10	O... Jeanne - Névrose hystérique	46 ans	F.	35 - 35	0	0	0,05- 0, 0,10- 0,	
11	T... Henri - Hypochondrie	34 ans	M.	20 - 30	+ 10	+ 50	0,04- 0, 0,02- 0,	

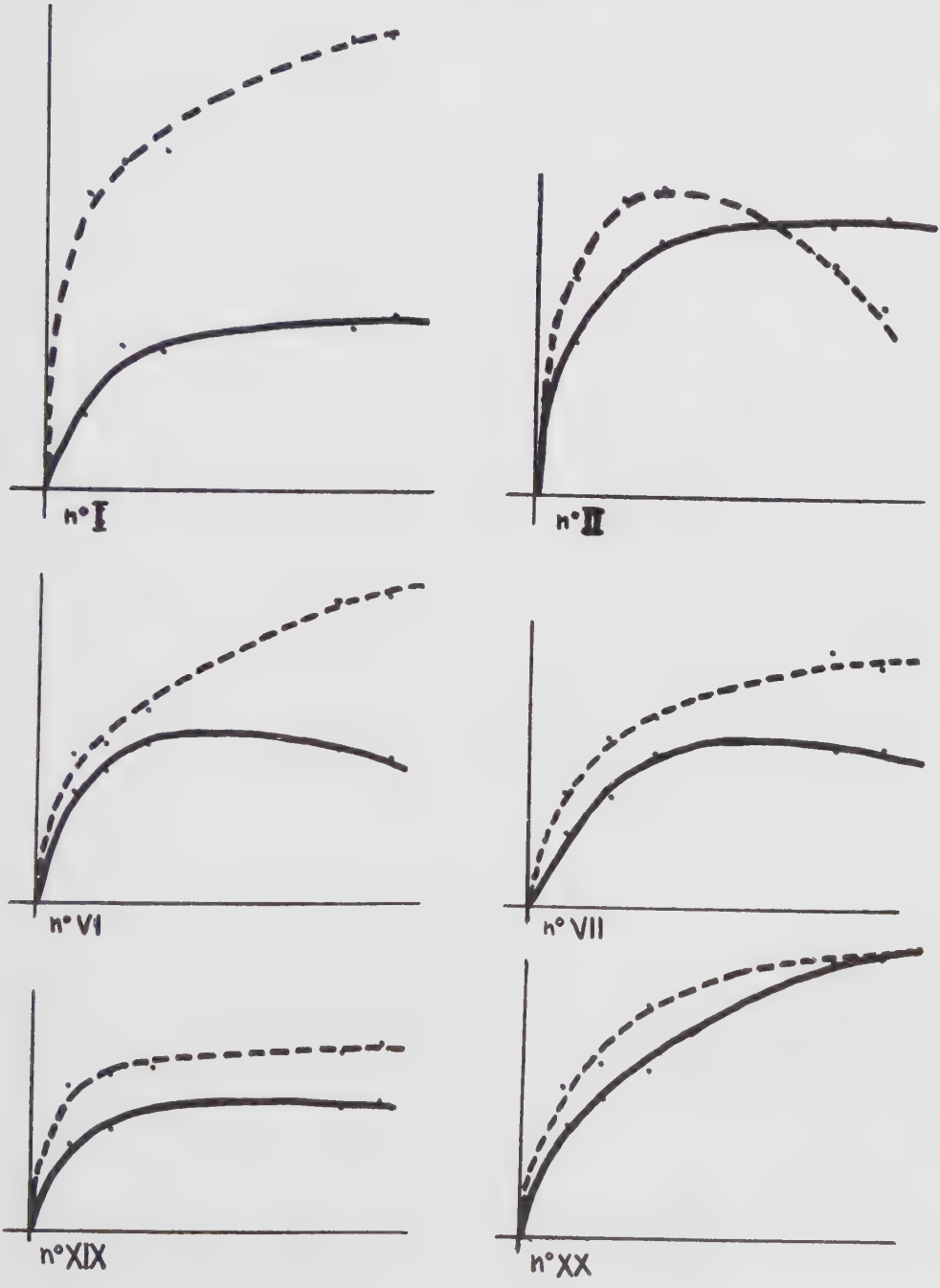
.	V.R. %	17 Céto 1 - 2 - 3	V.A.	V.R. %	17 OH 1 - 2 - 3	V.A.	V.R. %
9	+ 58	3,1- - 4,9	-	-	6,4- - 7,6		
5	+ 45		+ 1,8	+ 58		+ 1,2	+ 19
2	+ 200	3,5- 8 - 8	+ 4,5	+ 129	3,7- 3,3-10,2	- 0,4	- 11
7	+ 212		+ 4,5	+ 129		+ 6,5	+ 176
4	+ 233	10,1-12,1-	+ 2	+ 19	5,8- 7,2-	+ 1,4	+ 24
2	- 40		-	-		-	-
0	- 92	14,3-13,4-13,4	- 0,9	- 6	6,6-10 -10	+ 3,4	+ 52
1	+ 6		- 0,9	- 6		+ 3,4	+ 52
2	- 9	8,3- 4 - 5,6	- 4,3	- 52	4,8- 3 - 3,3	- 1,8	- 37
1	- 17		- 2,7	- 33		- 1,5	- 31
0	+ 750	5,6- 6,2- 3,8	+ 0,6	+ 11	2 - 2,1- 2,8	+ 0,1	+ 5
5	+ 354		- 1,8	- 32		+ 0,8	+ 40
5	+ 500	11,6- -17,6	-	-	7,8- -16,2	-	-
5	+ 550		+ 6	+ 52		+ 8,4	+ 108
7	+ 189	8,1- 9,8-18,8	+ 1,7	+ 21	2,9- 3,8- 7,5	+ 0,9	+ 31
3	+ 50		+10,7	+ 132		+ 4,6	+ 159
8	+ 114	7,4- 7,6- 6	+ 0,2	+ 3	1,8- 4,5- 3,8	+ 2,7	+ 150
8	+ 450		- 1,4	- 19		+ 2	+ 111
7	+ 340	4,6- - 3,4	-	-	5,5- - 2,8	-	-
3	+ 230		- 1,2	- 26		- 2,7	- 49
1	+ 25	3,2- 7,6- 2,6	+ 4,4	+ 137	4,1- 1,6- 1,6	- 2,5	- 61
6	+ 300		- 0,6	- 18		- 2,5	- 61

				Fixation d'I 131	*V.A.*	*V.R. %*	*Hormonémi 1*	*2*
12	G... Jean - Psychasthénie	55 ans	M.	28 - 28	0	0	0,04- 0, 0,10- 0,	
13	D... Nicole - Personnalité névrotique	26 ans	F.	50 - 47	- 3	- 6	0,10- 0, 0,16- 0,	
14	M... Marie - Obésité	30 ans	F.	22 - 32	+ 10	+ 45	0,20- 0, 0,15- 0,	
15	D... Pierre - Personnalité névrotique	53 ans	M.	22 - 29	+ 7	+ 32	0,06- 0, 0,15- 0,	
16	R... Nadine - Psychasthénie	31 ans	F.	10 - 30	+ 20	+200	0,03- 0, 0,09- 0,	
17	G... Paulette - Obésité	41 ans	F.	30 - 32	+ 2	+ 7	0,02- 0, 0,02- 0,	
18	G... Jeannette - Obésité, spanioménorrhée	19 ans	F.	30 - 32	+ 2	+ 7	0,19- 0, 0,26- 0,	
19	L... Odile - Obésité	36 ans	F.	15 - 26	+ 11	+ 73	0,25- 0, 0,18- 0,	
20	J... Andrée - Obésité, névrose hystérique	44 ans	F.	35 - 35	0	0	0,16- 1, 0,44- 1,	
21	B... Annette - Obésité	37 ans	F.	26 - 32	+ 6	+ 23	0,03- 0, 0,14- 0,	

	V.R. %	17 Céto 1 - 2 - 3	V.A.	V.R. %	17 OH 1 - 2 - 3	V.A.	V.R. %
4	+ 350	5,7- - 6,5	-	-	1 - - 1,7	-	-
7	+ 170		+ 0,8	+ 14		+ 0,7	+ 70
20	+ 200	6 - 9,4- 7,7	+ 3,4	+ 57	3,6- 5,4- 5,9	+ 1,8	+ 50
7	+ 106		+ 1,7	+ 28		+ 2,3	+ 64
20	+ 100	3,3- 4,8- 4,5	+ 1,5	+ 45	2,4- 2,6- 3,8	+ 0,2	+ 8
45	+ 300		+ 1,2	+ 36		+ 1,4	+ 58
8	+ 300	9,4-15 -13,7	+ 5,6	+ 60	4,6- 6,9- 5,9	+ 2,3	+ 50
26	+ 173		+ 4,3	+ 46		+ 1,3	+ 28
04	+ 133	1,9- 4,4- 5,9	+ 2,5	+ 132	1,35- 5 - 4,1	+3,65	+ 270
03	+ 33		+ 4	+ 211		+2,75	+ 204
02	+ 100	10,4-12,4-12,2	+ 2	+ 19	8,5- 8,9- 8,5	+ 0,4	+ 5
02	+ 100		+ 1,8	+ 17		0	0
01	- 5	4,2-21 -18	+16,8	+ 400	1,8-11,5- 8,8	+ 9,7	+ 539
12	+ 46		+13,8	+ 329		+ 7	+ 389
11	+ 44	11,7-12,7-12,7	+ 1	+ 9	7,7-10,2-10,4	+ 2,5	+ 32
18	+ 100		+ 1	+ 9		+ 2,7	+ 35
61	+1006	9,1- 8,9- 9,1	- 0,2	- 2	6,7- 5,2- 6	- 1,5	- 22
63	+ 348		0	0		- 0,7	- 10
18	+ 600	8,9- - 9,9	-	-	6,8- - 4,2	-	-
10	+ 71		+ 1	+ 11		- 2,6	- 38

EXEMPLES DE COURBES DE FIXATION D'I^{131}

APRES PERFUSION FICTIVE



DISCUSSION

***

Nous avons vu dans l'exposé de plusieurs auteurs sur l'activation thyroïdienne par le Stress combien il est difficile de mettre à jour des résultats définitifs, aussi ne proclamerons-nous pas avoir découvert le moyen idéal d'étudier le Stress et ses répercussions sur les glandes endocrines . Nous nous efforcerons cependant de défendre notre méthode de travail . Nous analyserons le Stress imposé, nos méthodes de mesure des fonctions thyroïdiennes et surrénaliennes, et nos résultats selon les différents types de malades retenus, afin d'énoncer le mode d'action du Stress sur la thyroïde dans un contexte endocrinien .

1°- Notre type de Stress

Nous avons volontairement écarté une agression aiguë ou trop violente pour éviter le Stress aspécifique au cours duquel la fonction thyroïdienne semble inhibée et la réaction surrénalienne immédiate et puissante pourrait fausser nos résultats par un retentissement secondaire sur les autres fonctions endocrines .

Nous éliminerons aussi tout choc non spécifique ou tout contaminant éventuel puisque nous n'employons aucun produit . Enfin, nous essayons d'éviter un choc

psychologique, autre que celui de l'épreuve, en laissant le sujet dans le calme le plus complet possible et s'il nous pose des questions sur l'épreuve nous nous efforçons de prendre un ton rassurant en étant assez évasif sur le but poursuivi . Ce détail semble d'ailleurs peu importer car nous avons préparé psychologiquement trois malades à l'épreuve en leur promettant "une réactivation de leurs glandes" ou "un amaigrissement rapide" . Leurs résultats ne sont pas plus spectaculaires que les autres . Il s'agit des observations n° 18-19 et 20 du tableau III .

Nous utilisons donc une Agression moyenne de longue durée qui est aussi émotionnelle que physique . Le commun des mortels et les malades en particulier sont toujours très impressionnés par ce qu'ils appellent le "goutte à goutte" et leur faire subir cette épreuve pendant 8 heures trois jours consécutifs influe certainement sur leur "tension nerveuse" . Quant à l'agression physique, elle se limite à la piqure et à la position imposée d'un bras en extension . Ainsi notre Stress est simple et toujours identique dans son application .

2°- Méthodes de mesure

La fonction thyroïdienne est assez bien reflétée par la courbe de fixation de l'I^{131} et le dosage de l'hormonémie selon la méthode de BLANQUET et MEYNIEL (17) . Nous réduisons ainsi les incertitudes au minimum puisque nous comptons les éléments marqués au niveau de la thyroïde et dans le sang, nous donnant une notion assez fidèle sur la captation thyroïdienne et sa sécrétion hormonale .

Mais ces mesures ne sont pratiquées que le lendemain du troisième jour de l'épreuve aussi ne savons-nous pas comment réagit la thyroïde pendant le stress et dans les heures qui le suivent . Il est regrettable que nous

n'ayons pas contrôlé cette fonction par exemple par des PBI ou des tests éponge-résine successifs . Si nous nous reportons aux résultats obtenus par les auteurs anglo - saxons dosant régulièrement le PBI, nous aurions du constater : un accroissement du PBI dans les premières heures suivi d'un long déclin progressif tout en restant supérieur à la normale .

Le dosage des stéroïdes urinaires par les méthodes de Zimmermann pour les 17 hydroxystéroïdes et de Porter et Silber pour les 17 céto-stéroïdes devrait aussi être un bon témoin de l'activité surrénalienne le troisième jour de l'épreuve et le jour suivant . Mais, les résultats sont moins homogènes et plus difficiles à classer que les tests thyroïdiens . Des dosages de cortisolémie plasmatique successifs pendant et après l'épreuve à des heures fixes dans la journée nous auraient probablement donné des réponses plus harmonieuses .

3°- Choix des malades

La préférence donnée aux obésités et aux états névrotiques est due à plusieurs motifs :

Leur séjour dans le service est assez long pour nous permettre de pratiquer tous les examens nécessaires .

D'autre part, nous avons remarqué que comme les obèses, les névroses présentant une tendance dépressive ont des glandes thyroïdes et surrénales particulièrement paresseuses . L'activation de ces types de glandes lors des agressions est aussi efficace sinon plus que chez des sujets normaux; aussi obtenons-nous des résultats plus francs .

Les auteurs classiques décrivent :

" les insuffisances surrénales fonctionnelles des psychasthéniques dont la fatigue est à la fois une asthénie du réveil et une fatigabilité à l'effort . Les éliminations des stéroïdes urinaires peuvent être aussi effondrées que chez un addisonien véritable " .
(GILBERT-DREYFUS) (71) .

Nous avons constaté que la plupart des obèses possèdent un hypocorticisme analogue . Nous mettons à part les obésités avec entraînement surrénalien paracushingoïde .

La "Thyroïde paresseuse " est décrite aussi par RIVIERE, BLANQUET, FERRET-BOUIN, LAUBIE , LATAPIE (131) . Ses valeurs de fixation sont faibles au départ ne s'élevant que de façon lentement progressive n'atteignant les chiffres normaux qu'en fin de course vers les mesures de la 24ème et la 27ème heure . Son hormonogénèse est aussi assez faible . Ne pourrait-on pas parler ici encore d'hypothyroïdie fonctionnelle ?

Nous avons pu constater nous-même que le même syndrome pourrait aussi être approprié " aux psychasthéniques" .

Il s'agit vraisemblablement dans ces différents hypofonctionnements glandulaires d'un déficit de la commande cortico-hypothalamique . La meilleure preuve est leur activation par le Stress .

4°- Les Résultats

Pour comparer les influences de nos trois types de perfusions sur les fonctions hormonales, nous nous bornons à noter les pourcentages de résultats positifs , dissociés ou négatifs . Pour les 17 céto, 17 hydroxystéroïdes et l'hormonémie,nous considérons le test comme

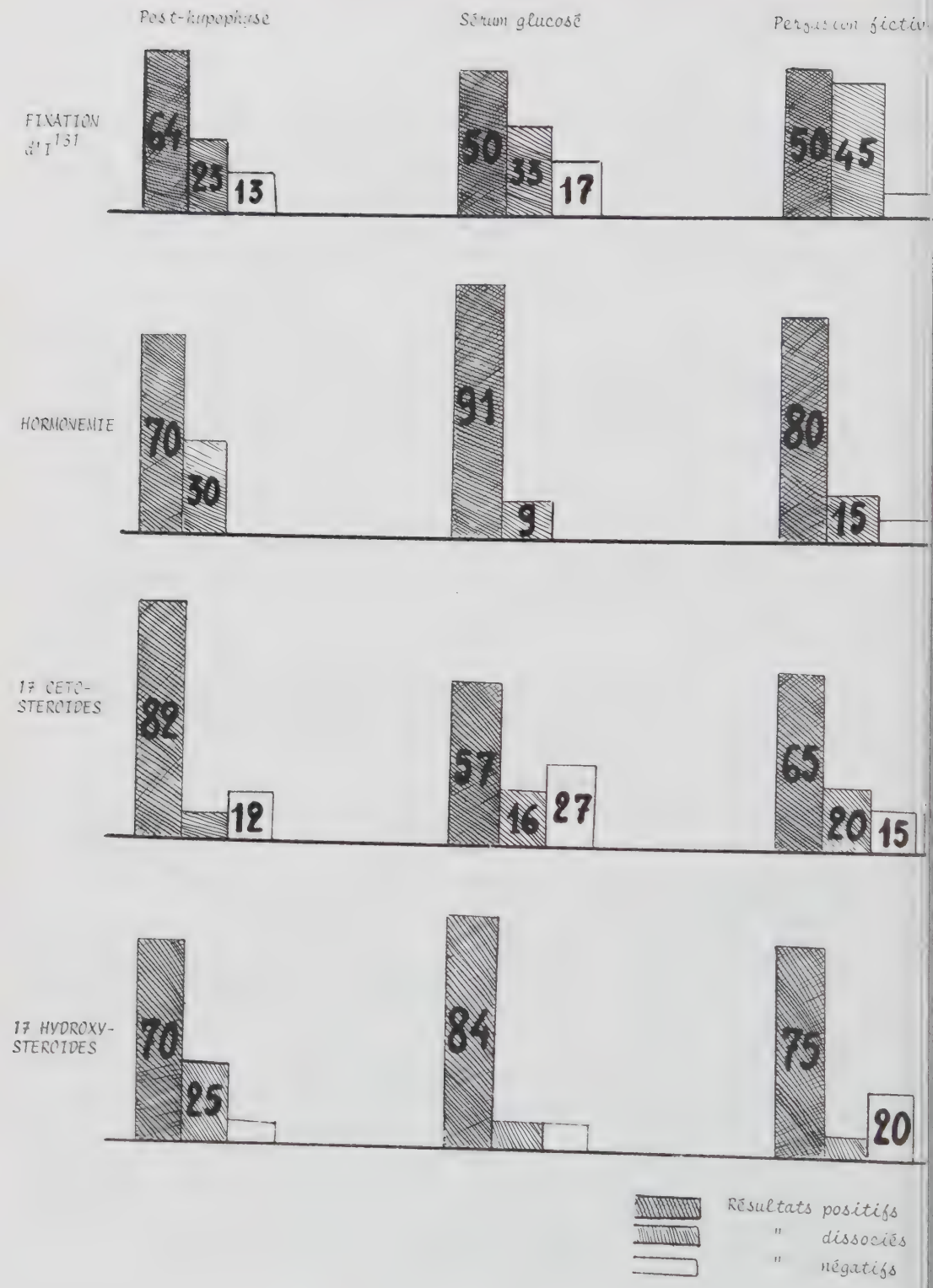
positif si les deux données en valeurs relatives sont positives, si l'une d'elles est négative le test est dissocié, si les deux sont négatives il est négatif . Pour la fixation d'I^{131} nous jugeons comme nulles les valeurs relatives ne dépassant pas + 10% ou - 10% (voir le tableau) .

a) Le premier fait constaté est l'équivalence approximative des réactivités hormonales (Thyroïde et Surrénales) après test à la post-hypophyse, au sérum glucosé et au Placébo .

Globalement, on ne peut tenir compte des faibles différences de pourcentage et nous pouvons affirmer que les trois tests ont à nos yeux la même valeur . Ils mesurent le Stress provoqué chez le sujet par la fatigue et l'émotion dues à l'épreuve .

b) Le Stress entraîne une hyperactivité thyroïdienne nette . Mais, il y a dissociation entre la fixation thyroïdienne de l'iode et le taux d'hormone circulante . L'hormonémie est très élevée par rapport aux chiffres de départ alors que la seconde courbe de fixation n'est que légèrement supérieure à la première . Il semblerait donc que le Stress agisse beaucoup plus sur la Sécrétion que sur la Captation .

c) Les 17 cétostéroïdes et 17 hydroxystéroïdes urinaires sont dans la plupart des cas supérieurs après le stress , mais nous remarquons plus de résultats négatifs que lors des tests thyroïdiens et de nombreuses discordances entre les chiffres surrénaliens et thyroïdiens .


Post-hypophyse
Sérum glucosé
Perfusion fictive
FIXATION d'I 131
64
25
13
50
33
17
50
45
HORMONEMIE
70
30
91
9
80
15
17 CETO-STEROIDES
82
12
57
16
27
65
20
15
17 HYDROXY-STEROIDES
70
25
84
75
20
Résultats positifs
" dissociés
" négatifs

S'agit-il s'un asynchronisme entre la réponse surrénalienne et thyroïdienne ? Il semble en effet que l'activité des surrénales après l'agression s'épuise plus rapidement que l'activité thyroïdienne ; aussi n'est-il pas étonnant après un stress de longue durée (trois jours) provoqué chez des sujets dont les moyens de défense sont faibles (obésité , névroses avec éléments dépressifs) , de trouver parfois un taux abaissé de métabolites urinaires surrénaliens .

5°- Interprétation selon les différents types de sujets .

L'âge des sujets ne semble pas entrer en jeu . L'épreuve est pratiquée chez des malades de 12 à 65 ans et nous n'avons pas constaté d'activité hormonale variable selon les différents âges .

Le sexe : la majorité des sujets traités sont des femmes, mais sur 7 hommes ayant subi l'épreuve 6 résultats sont franchement positifs . Les hommes semblent donc aussi sensibles sinon plus que les femmes au placébo.

Nous pourrions tenter aussi de comparer l'effet du placebo sur les deux types de malades dont nous nous sommes surtout occupés : les obèses et les personnalités névrotiques . Mais cela semble difficile à comptabiliser étant donné l'intrication fréquente des deux facteurs . Nous observons toutefois chez les sujets névrosés des résultats plus spectaculaires .

La présence de névroses dans un service d'Endocrinologie pourrait paraître étonnante , mais il s'agit le plus souvent de malades adressés par des neuropsychiatres pour éliminer une endocrinopathie . Parmi eux, on trouve surtout de faux hypocorticismes et de fausses hyperthyroïdies entrant autrefois dans le cadre des psychasthénies, neurasthénies et neurotonies . Nous

parlerons ici de névroses d'angoisse, phobiques,obsessionnelles ou hystériques, termes répondant mieux aux exigences des classifications modernes .

Il est regrettable que nous n'ayons pas pratiqué chez tous les sujets un psycho-test . Nous aurions pu ainsi tester leur suggestibilité car "l'auto-suggestion" surtout chez les pithiatiques a probablement une grande responsabilité dans l'ampleur de leur réaction au Stress.

Compte-tenu de ce dernier élément et de nos résultats ; nous pourrions proposer une classification grossière :

a) A l'état normal :

- Les états dépressifs ont comme les obésités essentielles des glandes thyroïdes et surrénales paresseuses .

b) Après un stress moyen de longue durée :

- les sujets normaux réagissent peu .
- les obèses récupèrent passagèrement une fonction glandulaire normale .
- les états névrotiques comportant ou non des éléments dépressifs présentent des réactions exagérées par rapport aux deux types précédents d'individus .

Il existe dans les syndromes dépressifs comme chez les obèses, une certaine somnolence du système stimulateur cortico-hypothalamique . L'agression réveille ce système et l'auto-suggestion majore la réaction des pithiatiques .

Mais ceci demande une confirmation, étant donné l'intrication fréquente des différents syndromes et nos examens psychologiques incomplets avec absence de psycho-tests .

Chaque sujet a un comportement personnel particulier dans son mode de réponse ou de défense face à l'agression . Nous citerons deux exemples qu'il nous paraît intéressant de rapporter : une crise d'hystérie en cours d'épreuve observée deux fois (n°4 tableau II et n°20 tableau III) . La survenue des règles en fin d'épreuve chez une malade hospitalisée pour aménorrhée secondaire (n°2 tableau I) .

Les obèses ont pour leur part une façon particulière de réagir qui nous a surpris . La plupart perdent en cours d'épreuve entre un et deux kg . Cet amaigrissement ayant même atteint 2, 800 kg pour l'observation n° 19 du tableau III . Son poids est passé de 127, 800 kg à 125kg en quatre jours sans avoir subi de traitement ni de régime autre que l'aglucidique classique .

Autres facteurs pouvant influencer nos résultats :

- Les médicaments :

Nous nous sommes efforcé de nous abstenir de toute thérapeutique mais par mégarde deux malades ont reçu des Barbituriques car elles se plaignaient d'insomnies en cours d'épreuve ; ce sont les observations n° 6 du IIème tableau et n°4 du IIIème tableau . Nous pouvons supposer que la faiblesse de leur réactivité en est la conséquence .

D'autres auteurs ont signalé ce phénomène : BOARD (19)(barbituriques), DUCOMMUN (48) (réserpine) MAEDA (103) (anxiolytiques), SCHINDLER (138) (anesthésie d'animaux à l'éther) . L'explication en est certainement l'inhibition des stimulations cortico-hypothalamiques par ces différentes drogues .

- Le régime :

Tous nos obèses sont au régime aglucidique classique de Pennington . Les autres malades suivent le régime habituel de l'Hôpital . Ils peuvent boire à volonté . Nous n'avons pas remarqué de polydipsie ni de diurèse élevée ou diminuée en cours d'épreuve, même lors de l'emploi de la post-hypophyse .

- L'accoutumance :

Nous avons pratiqué une seconde épreuve chez deux malades (observations n°17 du tableau I et n°21 du tableau III) . Les réactions glandulaires se sont révélées nulles ou très faibles . Il existe une accoutumance certaine au stress ; c'est pourquoi nous essayons d'éviter toute agression autre que celle de l'épreuve .

6°- Action du stress sur la thyroïde.

Nos examens complémentaires ne nous permettent de mesurer que la captation des iodures (courbe de fixation)et la sécrétion (dosage de l'hormonémie et courbe de fixation) . Les variations de l'hormonémie étant plus importantes que les modifications de la fixation, il nous semble que le Stress agisse plus sur la Sécrétion hormonale que sur la Captation des Iodures .

Plusieurs auteurs ont fait avant nous la même constatation : PSYCHOYOS (124) obtient une meilleure réponse du rapport H/P que de la fixation d'iode par la thyroïde de rats soumis au stress de la lumière .

BERSON et YALOW (13) ainsi que MOSES , LOBOVSKY, CHODOS et LLOYD (112) constatent après test à la T.S.H. une plus nette modification du PBI^{131} que celle obtenue avec la courbe de fixation . Ils pensent que ces résultats reflètent la différence des pools d'iode organique intra et extra-thyroïdien .

D'autre part, GREER (77) détruit par stéréotaxie la zone thyréotrope hypothalamique de rats préalablement traités par propyl-thio-uracil ; il prévient ainsi l'apparition du goître sans empêcher l'augmentation de la fixation d'I^{131} . Il en déduit qu'il existe deux T.S.H. , l'une "facteur de croissance" nécessitant un hypothalamus intact, l'autre "facteur de métabolisme" stimulant le métabolisme de l'iode et indépendant de l'hypothalamus. L'hypothèse a été par la suite très discutée ; ces résultats expérimentaux ont pu être expliqués en supposant l'existence d'une seule T.S.H. (78) .

Mais, d'autres résultats semblent suggérer de nouvelles réflexions . Des facteurs hétérothyréotropes (H.T.F.) différents du facteur thyréotrope (T.S.H.) auraient été isolés des hypophyses de mammifères (FONTAINE) (62) .

" Les intensités comparées des actions de T.S.H. et de H.T.F. sur la fixation de l'I^{131} et sur l'histologie montrent qu'il peut exister une dissociation partielle entre ces deux réponses, relativement à la T.S.H. , le H.T.F. stimule beaucoup plus l'image histologique que la fixation de l'I^{131} , au moins dans un large intervalle de doses H.T.F. et T.S.H. n'exercent donc pas l'ensemble de leurs activités par une action primaire unique commune " .

Le facteur hétérothyréotrope aurait-il une action supérieure sur la sécrétion hormonale que sur la captation des iodures ? Cette hypothèse vérifiée serait un nouvel argument pour l'existence de deux ou plusieurs hormones hypophysaires thyréotropes dépendant plus ou moins des stimulations hypothalamiques .

Nous ne connaissons pas l'action du Stress sur la dégradation périphérique des hormones . Nous avons pratiqué après plusieurs épreuves des réflexogrammes de

contrôle ; ceux-ci ne présentent aucune différence avec les premiers . Mais , nous ne croyons pas devoir attribuer de l'importance à cet examen dans ce cas particulier . Il serait , certainement plus intéressant de mesurer la demi-vie de T_3 ou de T_4 marquée que nous savons déjà allongée chez les obèses . Un auteur : DONGIER (47) a constaté en 1956 un raccourcissement de la "demi-vie biologique de l'I^{131}" de malades soumis au stress des interrogatoires d'un psychiatre non sécurisant, mais sa méthode est très critiquable . L'injection périphérique de l'hormone thyroïdienne est-elle accélérée ?

Aucun rapport n'existe entre le test de Quérido (T.S.H.) et notre épreuve au placebo . Des tests à la thyréostimuline pratiqués une semaine après la fin des perfusions chez plusieurs malades , n°4, n°9, n°13 tableau I et n°6 tableau III, montrent une courbe de fixation bien plus élevée que les précédentes .

7°- Rôle des surrénales :

Elles réagissent bien à l'agression mais leur réponse semble s'épuiser plus rapidement . Dans 16 observations, le second dosage de stéroïdes surrénaliens est supérieur au troisième .

Nous avons vu avec les travaux de GOLDENBERG (73) que l'hyperactivité surrénalienne peut provoquer un ralentissement thyroïdien chez des opérés . Rien ne semble rappeler cette intervention dans le cadre d'une agression moyenne .

8°- Rôle de la post-hypophyse

Nous n'avons pu constater que son inefficacité ou plutôt son inutilité au cours de notre épreuve . On ne

peut cependant pas se servir de cet argument pour détruire toutes les théories élaborées sur son action dans le syndrome général d'adaptation et dans la stimulation de certaines glandes cibles .

On pourrait penser que l'efficacité de l'activation par le placebo serait due à la sécrétion d'extraits post-hypophysaires provoquée par l'agression . Mais , plusieurs auteurs, notamment DUCOMMUN, GUILLEMIN (48-83) ont prouvé que le "stress chronique" entraînait une hypersécrétion de T.S.H. dosé directement dans le plasma; or il a été pratiquement démontré que la post-hypophyse ne pouvait pas être un intermédiaire entre l'hypothalamus et l'hypophyse antérieure (146) .

En conclusion, nous pensons qu'il est certain que les neuro-hormones sont mobilisées et sécrétées lors du stress ; il est possible que la vasopressine ait un effet corticotrope et thyréotrope direct, mais il est faux qu'elle provoque la sécrétion de stimulines par l'antéhypophyse . Nous avons vu , que le C.R.F. et probablement le T.R.F. peuvent séjourner dans le réservoir constitué par l'hypophyse postérieure . Donc les extraits posthypophysaires utilisés pour les différentes expérimentations possèdent vraisemblablement des éléments C.R.F. et T.R.F. contaminants .

L'efficacité de ces extraits serait donc due comme dans le mécanisme du Stress, à la libération de Releasing Factors qui font sécréter les hormones antéhypophysaires .

*
* *

CONCLUSIONS

***

Nous avons pratiqué dans des conditions identiques :

- 17 tests à la post-hypophyse
- 12 tests au Sérum glucosé isotonique
- 21 tests à la perfusion fictive .

Chacune de ces épreuves étant proposée à des sujets séjournant assez longtemps dans le service pour des maladies n'entraînant pas de Stress . Nous avons choisi, de préférence, les obésités essentielles et les syndromes dépressifs .

Les réactivités hormonales sont jugées :

. pour la thyroïde :
sur la courbe de fixation de l'Iode^{131} et le taux d'hormonémie plasmatique mesuré par la méthode de Blanquet et Meyniel .

. pour les surrénales :
sur le dosage des stéroïdes urinaires : 11 désoxy-17 cétostéroïdes et 17 hydroxycorticostéroïdes .

1°- Les trois tests stimulent thyroïde et surrénales de façon approximativement équivalente . Les placebo , qu'il s'agisse du sérum glucosé ou d'une fausse perfusion ont la même action que le test aux extraits post-hypophysaires démontrant ainsi l'inutilité de cette dernière épreuve . Le Stress libère les Releasing Factors C.R.F. et T.R.F.

Nous pensons que la positivité des épreuves aux extraits post-hypophysaires réalisées sur les animaux par certains auteurs, serait due aux éléments contaminants : C.R.F. et T.R.F. isolés dans l'hypophyse postérieure (GUILLEMIN) .

Nous ne nions pas pour autant la mobilisation de la Vasopressine et de l'Ocytocine lors du syndrome général d'adaptation , mais nous doutons de leur action sur la Thyroïde et les surrénales par l'intermédiaire de l'hypophyse antérieure .

2°- L'hyperactivité thyroïdienne est nettement mieux traduite par le taux d'hormonémie plasmatique que par la fixation d'Iode radio-actif . Il existe donc une dissociation entre l'influence du Stress de l'épreuve sur la Sécrétion Hormonale et sur la Captation des Iodures .

3°- Les stéroïdes urinaires, reflet de la sécrétion des cortico-surrénales, montrent proportionnellement une hyperactivité moins franche que celle de la sécrétion thyroïdienne . La réaction des surrénales s'épuiserait plus vite que celle de la thyroïde, au décours de cette agression moyenne de longue durée .

4°- Les personnalités névrotiques sont particulièrement sensibles à l'épreuve . Quant aux obèses, si leurs sécrétions glandulaires sont relativement moins importantes, ils maigrissent dans plus de la moitié des cas de un à deux kilogrammes pendant les trois jours que dure l'épreuve, le régime aglucidique suivi depuis leur entrée dans le service n'étant pas modifié .

Les hypofonctionnements hormonaux habituels des états dépressifs et des obésités sont vraisemblablement dûs à un déficit de la commande cortico-hypothalamique puisqu'ils réagissent au S t r e s s .

Il serait intéressant d'étudier la répercussion de la même agression sur les glandes génitales .

Notre épreuve montre qu'il est possible de mesurer un S t r e s s simple par une méthode scientifique mettant l'Endocrinologie et la Neurophysiologie aux confins de la médecine psycho-somaticienne . Elle pourrait servir de matériel d'étude sur l'action pure "stressolytique" ou "anxiolytique" de certains médicaments .

*
* *

SERMENT

En présence des maîtres de cette École, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins je les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu,
Le Doyen :
F. TAYEAU

Bon à imprimer,
Le Président de Thèse :
J. RIVIERE

Vu et permis d'imprimer,
Bordeaux, le 11 février 1969
Le Recteur de l'Université :
J. BABIN

B I B L I O G R A P H I E

1. ABE C. - Etudes sur le facteur de libération de la thyréotropine (TRF) dans l'hypothalamus.
Folia Endocrinol. Jap., 1961, 36, 1705.

2. ACKERMAN N.B., ARONS W.L. - The effect of epinephrine or nor epinephrine on the acute thyroïd release of thyroid hormones.
Endocrinology, 1958, 62, 723.

3. ADAMS D.D. et PURVES H.D. - A new method of assay for thyrotrophic hormone.
Endocrinology, 1955, 57, 17-24.

4. D'ANGELO S.A. - Central nervous regulation of the secretion and release of thyroid stimulating hormone.
Dans : Advance in Neuroendocrinology, A.V. Nalbandov édit., Univ. of Illinois Press, Urbana, 1963.

5. D'ANGELO S.A., TRAUM R.E. - Pituitary thyroid function in rats with hypothalamic lesions.
Endocrinology, 1956, 59, 593-595.

6. ARIMURA A., KOSEKI T. - Dual effects of the neurohypophyseal hormone on thyroid activity of mice.
Japanese Journal of Phys., 1964, 13, 3, 236-244.

7. BADRICK F.E., BRIMBELCOMB R.W., REISS J.M. et REISS M.- The influence of stress conditions on the uptake of I 131 by the rat thyroid.
J. Endocrinology, 1954, 11, 305.

8. BARTHOLOMEI G. et MARCHETTO G. - Modificazioni morfunzionali indotte dalle frazione lipoidee dei nuclei diencefalici sull'ipofisi, tiroide e surrene di ratte castrate.
Biologica Latina, 1955, 8, n°4, 1.

9. BENOIT J., ASSENMACHER I. - Le contrôle hypothalamique de l'activité pré-hypophysaire gonadotrope.
J. Physiol., Paris, 1955, 47, 427-567.

10. BERNADOU M. - Travaux non publiés sur le test à la post-hypophyse.
Hôpital Saint-André, Isotopes, Bordeaux, 1963.

11. BERNARD-WEILL E. - Le complexe endocrinien neuro post-hypophysaire.
Cours du C E S d'Endocrinologie, Paris, 10 et 11 mars 1966, polycopié par l'Association des Externes de Paris.

12. BERNARD-WEILL E., DECOURT J., BLANPIN O. - Augmentation de l'excrétion des 11 oxycorticoïdes après perfusion intra-veineuse d'extrait post-hypophysaire chez l'homme.
Ann. Endocrinol., 1956, 844-848.

13. BERSON S.A. et YALOW R.S. - Quantitative aspects of iodine metabolism. The exchangeable organic iodine pool and the rates of thyroidal secretion, peripheral degradation an fecal excretion of endogenous by synthesized organically bound iodine.
J. Clin. Invest., 1954, 33, 1533.

14. BETZ H. - Etude des modifications thyroïdiennes après irradiation totale de l'organisme.
C.R. Soc. Biol., 1952, 146, 315-318.

15. BLANQUET P. - Action sur la thyroïde du rat des irradiations effectuées au moyen de particules de très haute énergie focalisées au niveau de l'hypothalamus antérieure.
C.R. Acad. Sci., 1959, 249, 1151-1153.

16. BLANQUET P., MEYNIEL G., CROIZET M., MOURA A.M. - Hypothalamus et thyroïde.
1 vol., Gauthier-Villars édit., 1967.

17. BLANQUET P., MEYNIEL G., SAVOIE J.C. -
C.R. Ac. Sc., 1960, 250, 217.

18. BLOUND H.C., HARDY J.D. - Thyroid function and surgical trauma as evaluated by iodine conversion ratio.
Am. Med. J. Sci., 1952, 224, 112.

19. BOARD F., PERSKY H. et HAMBURG D.A. - Bloods levels of adrenocortical and thyroid hormons in acutely disturbed patients.
Psychosom. Med., 1960, 18, 324-333.

20. BOGDANOVE E.M., HALMI N.S. - Effects of hypothalamic lesions and subsequent treatment on pituitary structure and function in the rat.
Endocrinology, 1953, 53, 274-292.

21. BOGOROCH R., TIMIRAS P. - The response of the thyroid gland of the rat to the severe stress.
Endocrinology, 1952, 50, 68-72.

22. BORELL U. -
Acta Med. Scand., 1945, 161,suppl.1, 227.

23. BOTKIN A.L., JENSEN H. - The effect of epinephrine and thyrotropin on thyroid function in rats.
Endocrinology, 1952, 50, 68-72.

24. BOTTARI P.M. - The concentration of thyrotropic hormone in the blood of the rabbit under different experimental conditions.
Ciba Found. Coll. Endocrinol., 1957, 11, 52.

25. BOWERS C.Y., REDDING J.W. et SCHALLY A.V. -
Endocrinology, 1964, 74, 559.

26. BOWMAN K.M., MILLER E.R., DAILEY M.E., SIMON A. et MAYER R.F. - Thyroid function in mental disease ; a multiple test survey.
J. Nerv. and Ment. Dis., 1950, 112, 404.

27. BRODY E.B. - Psychological tension an serum iodine levels in psychiatric patients without evidence of thyroid disease.
Psychosom. Med., 1949, 11, 70.

28. BROWN-GRANT K. - The hypothalamus and the thyroid gland.
Brit. Med. Bull., 1960, 16, 165.

29. BROW-GRANT K. - Changes in the thyroid activity of rats exposed to cold.
J. Physiol., London, 1956, 131, 52-57.

30. BROWN-GRANT K., HARRIS G.W. et REICHLIN S. - The effect of emotional and physical stress on thyroid activity in the rabbit.
J. Physiol., London, 1954, 126, 1, 29-40.

31. BROWN-GRANT K., HARRIS G.W., REICHLIN S. - The effect of pituitary stalk section on thyroid function in the rabbit.
J. Physiol., 1957, 136, 364-379.

32. CASSANO L., BASCHIERI L., ANDREANI D. - Thyroïde et exploration thyroïdienne.
Colloque d'Endocrinologie, 1959, p.85, G. Doin et Cie éd., Masson et Cie éd., 1959.

33. CEHOVIC G. - Effet de MSH sur l'axe hypothalamus-hypophyse-thyroïde.
Rev. Eur. Endocr., 1967, 4, 125-137.

34. COLFER H.F. - Thyroid response to hypothalamic stimulation.
Trans. Amer. Goiter AA, 1949, 376-378.

35. Del CONTE E., RAVELLO J.J. et STUX M. - The increase of circulating thyrotrophin and the activation of the thyroid by means of electroshocks in guinea-pig.
Acta Endocrinol., Copenhague, 1955, 18, 8-14.

36. COPE O., NARDI G.L., QUIJANO R.L., ROVIC R.L., STANBURY J.B. et WIGHT A. - Metabolic rate and thyroid function following acute thermal trauma in man.
Ann. Sur., 1953, 137, 165.

37. CRANSWICK E.H. - Tracer iodine studies on thyroid activity and thyroid responsiveness in schizophrenia.
Am. J. Psychiat., 1955, 112, 170.

38. COURRIER R., CEHOVIC G. - Action de l'hormone melanophorotrope purifiée (Alpha MSH) sur la fonction thyroïdienne chez le lapin.
C.R. Ac. Sc., 1961, 251, 832-834.

39. COURRIER R., ZIZINE L. - Contribution à l'étude des rapports entre la post-hypophyse et la thyroïde.
C.R. Ac. Sc., 1956, 243, 1577-1579.

40. CROIZET Mme M. - Hypothalamus et thyroïde.
Thèse Doct. Pharm., Bordeaux, 1963.

41. CROSSON J., FALCH J., REICHLIN S. - Failure to dermonstrate T.S.H. Releasing activity of pitressin and oxytocin.
Endocrinology, 1960, 66, 777.

42. CURRI S.B., FEDELI S. - Modificazioni morfofunzionali di alcune ghiandole endocrine in animali trattati con estratti lipoidei dei nuclei diencefalici.
Boll. Soc. Biol. Ital. Sper., 1955, 31, 255.

43. DECOURT J. - Méthodes d'exploration dynamique de l'anté-hypophyse.
Cours du C E S d'Endocrinologie, Paris, 28 janvier 1966, polycopié par l'Association des Externes de Paris.

44. DECOURT J., JAYLE M.F., RICHARD J.P., BEAULIEU E. - L'exploration fonctionnelle de la cortico-surrénale avant et après la perfusion intra-veineuse d'A.C.T.H.
Presse Médicale, 1954, 62, 1383.

45. DELAY J., BOITELLE et BOITELLE-LENTULOT - Rôle de l'émotion dans la genèse de l'hyperthyroïdie.
Sem. des Hôp. Paris, 1949, 25, 327-330.

46. DOBYNS B.M. - Physiologic concepts in the diagnosis and treatment of Grave's disease.
Am. J. Med., 1956, 20, 684.

47. DONGIER M., WITTKOVER E.D., STEPHENS M.D.,NEWSHAM Ph.D., et HOFFMAN M.D. - Psychophysiological studies in thyroid function.
Psychosom. Med., 1956, 18, 310-323.

48. DUCOMMUN P., VALE W., SAKIZ E. et GUILLEMIN R. - Reversal of the inhibition of TSH secretion due to acute stress.
Endocrinology, 1967, 80, 953-956.

49. DUBREUIL R. et MARTINI L. - Possible mechanisme of the hypothalamic control of thyrotropic hormone secretion.
XXème Congrès Inter. Physiol. Bruxelles, 1956,257-258.

50. ELLIS S. - The metabolic effects of epinephrine and related amines.
Pharmacol. Rev., 1956, 8, 445.

51. ENGSTROM W.W. et MARKARDT B. - The effect of serious illness and surgical stress on the circulating thyroid hormone.
J. Clin. Endocrinol., 1955, 15, 953.

52. VON EULER C. et HOLMGREN B.- The role of hypothalamo-hypophysial connexions in thyroid secretion.
J. Physiol., 1956, 131, 137-146.

53. FALCONER I.R. et HETZEL B.S. - Effect of emotional stress and TSH on thyroid vein hormone level in sheep with exteriorized thyroids.
Endocrinology, 1964, 75, 42-48.

54. FAURE J. - Le syndrome général d'adaptation.
Cours de Physio-Pathologie, Bordeaux, 1965, polycopié par l'Amicale Corporative des Etudiants en Médecine de Bordeaux.

55. FAURE J., BLANQUET P., CROIZET M., MEYNIER G. - Rôle de l'hypothalamus antérieur dans le contrôle du métabolisme thyroïdien.
J. Physiol., Paris, 1964, 56, 348.

56. FAURE J. et PAUTRIZEL R. - Contribution expérimentale à l'étude du stress.
J. de Méd., Bordeaux, 1953, 9, 1040-1060.

57. FENDLER K., TELEGDY G. et ENDOCZI E. - Effect of chronic stress on the oxytocic and antidiuretic activity of the hypophysis in the rat.
Acta Phys. Acad. Sci. Humg., 1964, 24, 3, 287-292.

58. FERGUSON-RAYPORT S.M. - The relation emotional factors to recurrence of thyreotoxicosis.
Canada, M.A.J., 1956, 75, 993.

59. FLORENTIN P. et STUTINSKY F. -
C.R. Soc. Biol., 1936, 122, 674.

60. FLORENTIN P. et WATRIN J. - Etude histologique de la glande thyroïde du cobaye après irradiation.
C.R. Soc. Biol., 1933, 112, 670-672.

61. FLORSHEIM W.H., AUSTIN N.S., VELCOFF S.M. - Neuroendocrine control of thyrotropin secretion in the rat.
Endocrinology, 1963, 72, 817.

62. FONTAINE Y.A. et LOPEZ E. - Actions comparées de l'hormone thyréotrope (T.S.H.) et du facteur hétérothyréotrope (H.T.F.) sur l'image histologique de la thyroïde de souris et sur la fixation de I 131.
Ann. Endocrinol., 1965, 25, 6, 719-725.

63. FORTIER C. - Classification des stimuli neurotropiques et systémiques.
Ciba Foundation Colloquia in Endocrinology, 1952, 4, 124.

64. FRAJA A. et MARTINI L. - Alcune osservazioni sul passaggio in circolo dell'ormone tireotropo.
Arch. Int. Pharmacodyn., 1953, 93, 167-176.

65. FREDERICKSON D.S., FORSHAM P.H. et THORN G.W. - The effect of massive cortisone therapy on measurements of thyroid function.
J. Clin. Endocrinol., 1952, 12, 541.

66. GANONG W.F., FREDERICKSON D.S., HUME D.M. - The effect of hypothalamic lesions on thyroid function in the dog.
Endocrinology, 1955, 57, 355-362.

67. GARCIA J., HARRIS G.W., SCHINDLER W.J. - Vasopressin and thyroid function in the rabbit.
J. Physiol., London, 1964, 170, 3, 487-515.

68. De GENNES J.L. - L'A.C.T.H. et la M.S.H.
Cours du C.E.S. d'Endocrinologie, Paris, 20 janvier 1966, polycopié par l'Association des Externes de Paris.

69. GIBBONS J.L., GIBSON J.G., MAXWELL A.E., WILCOX D.R.- An endocrine study of depressive illness.
J. Psychosom. Res., 1960, 5, 32-41.

70. GILBERT DREYFUS - L'exploration anté-hypophysaire.
Cahiers du Collège de Médecine, 15 juin 1964, n°7.

71. GILBERT DREYFUS - Les glandes endocrines.
2 vol.,Expansion Edit., Paris, 1962.

72. GILBERT DREYFUS, SAVOIE J.C., BERNARD WEILL E., SEBAOUN J.- L'épreuve à la post-hypophyse dans l'exploration de la fonction thyroïdienne.
Presse Médicale, 1960, 45, 1647-1650.

73. GOLDENBERG I.S., ROSENBAUM P.J. et HAYES M.A. - Patterns of thyroid adrenocortical response after operation.
Ann. Surg., 1955, 142, 786.

74. GOLDENBERG I.S., ROSENBAUM P.J., WHITE C. et HAYES M.A.- The effect of operative trauma on the utilization of thyroid hormone.
Surg. Gyn. and Obs., 1957, 104, 295.

75. GORNAL A.G., EGLITIS B., MILLER A., STOKES A., DEWAN J.G.- Long term clinical and metabolic observations on periodic catatonia.
Am. J. Psychiat., 1953, 109, 584.

76. GREEN J.D. - Hypothalamic hypophyseal interrelationships. 1 vol., Thomas Ed., Springfield, 1956.

77. GREER M.A. - The role of the hypothalamus in the control of thyroid function.
J. Clin. Endocr. Metab., 1952, 12, 1259.

78. GREER M.A. - Correlation of radioiodine uptake with thyroid weight in the mouse at varying levels of exogenous and endogenous thyrotrophin stimulation.
Endocrinology, 1959, 64, 724.

79. GREER M.A., ERWIN H. - The location of the hypothalamic center controlling the secretion of pituitary thyreotropin.
J. Clin. Invest., 1954, 33, 938-939.

80. GREER M.A., YAMADA T., IINO S. - The participation of the nervous system in the control of thyroid function.
Ann. N.Y. Acad. Sci., 1960, 86, 667.

81. De GROOT J. et HARRIS G.W. - Hypothalamic controle of the anterior pituitary gland and blood lymphocytes.
J. Physiol., 1950, 111, 335-346.

82. GUILLEMIN R., HEARN W.R., CHEEK W.R. et HOUSHOLDER D.E.- Endocrinology, 1957, 60, 466.

83. GUILLEMIN R., SAKIZ E. et WARD D.N. - Further purification of TSH releasing factor (TRF) from sheep hypothalamic tissues with observations on the amino-acid composition.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1965, 118, 1132.

84. HAMBURY Euclid M. - Thyroid function after trauma in man.
Metabolism, 1959, 8, 904-912.

85. HAMILTON J.G. et SOLEY L.H. -
Ann. J. Physiol., 1939, 127, 557.

86. HAMOLSKY M.W., GIERLACH Z.S. et JENSEN M. - Uptake and conversion of radioactive iodine (I 131) by thyroid gland in vivo and in vitro by tourniquet shock in rats.
Amer. J. Physiol., 1951, 164, 35-43.

87. HARRIS G.W., LEVINE S. et SCHINDLER W.J. - Vasopressin and thyroid function in the rat ; the effect of oestrogenes.
J. Physiol., London, 1964, 170, 3, 516-523.

88. HARRIS G.W. et WOODS J.W. - The effect of electrical stimulation of the hypothalamus or pituitary gland on thyroid activity.
J. physiol. London, 1958, 143, 256-273.

89. HARTER M. - L'exploration thyroïdienne fonctionnelle dynamique.
Thèse, Marseille, 1963.

90. HETZEL R.S.,de la HABA D.S. et HINKLE L.E. - Rapid changes in plasma P.B.I. in euthyroid and hyperthyroid subjects.
Tr. Am. Goiter A., 1952, p.242.

91. HILL S.R., REISS R.S., FORSHAM P.H. et THORN G.W. - The effect of A.C.T.H. and cortisone on thyroid function. Thyroid adrenocortical relationship.
J. Clin. Endocrinol., 1950, 10, 1375.

92. HOLBAN R., SAHLEANU V. et VOICULET N. - Evolutia agresiunii formoliae la sobolanul alb pinealectomizat.
Fiziol. Norm. Si. Pat., Bucarest, 1965, 11, 1, 55-60.

93. INGBAR S.H. - The effect of cortisone on the thyroidal and renal metabolism of iodine.
Endocrinology, 1953, 53, 171-181.

94. INGBAR S.H., FREINKEL N. - A.C.T.H., cortisone and the metabolism of iodine.
Metabolism, 1956, 5, 652.

95. KEATING F.R., RAWSON R.W., PEACKOK W. et ELKINS R.D. - The collection and loss of radioiodine compared with the anatomic changes induced in the thyroid of the chick by the injection of thyrotropic hormone.
Endocrinology, 1945, 36, 137.

96. KOSEKI T. - The effects of neurohypophyseal hormone on thyroid activity on rabbits and mice.
Folia Endocrinol. Jap., 1964, 407, 1027-1032.

97. KOVACS J. et VERTES M. - The effects of posterior pituitary hormones on the function of the anterior pituitary thyroid system.
Acta Physiol. Ac. Sci. Hung., 1962, 21, 69-72.

98. KRACHT J. et KRACHT U. - Zur histopathologie und therapie du shreck-thyreotoxicose des wildkaninchens.
Virchow's Arc., 1952, 321, 238-274.

99. LEWIS NOLAN - Psychanalytic study of hyperthyroidism.
Psychanal. Rev., 1923, 10, 140-156.

100. LIBERT O. - Le contrôle hypothalamique de l'adénohypophyse. Régulation de la fonction thyréotrope.
Biol. Méd., 1962, 51, 260-267.

101. LIPSCOMB H., HATAWAY D., GARD D. - Direct effect of vasopressin on the thyroid.
Clin. Res., 1961, 9, 29.

102. MAC DONALD R.K., WEISE V.K., PATRICK R.W. -
Proc. Soc. Expl. Biol. Med., 1956, 93, 348.

103. MAEDA H. -
Folia Endocrinol. Jap., 1961, 37, 364.

104. MARANON G. - Le facteur émotionel dans la pathogénie des états hyperthyroïdiens.
Ann. de Méd., 1921, 60, 81-95.

105. MARGOLESE M.S. et GOLUR O.J. - Daily fluctuations in serum protein bound iodine level.
J. Clin. Endocrinol. and Metab., 1957, 17, 849.

106. MARTINI L., DE POLI A. -
J. Endocrinol., London, 1956, 13, 229.

107. MERTZ D.P. - Uber den Einfluss von Pitressin and Oxytocin auf die Schildrüsenfunction.
Ztschr. f. Klin. Med., 1959, 156, 138.

108. MESS B. - Endocrinology, 1958, 35, 196.

109. MIALHE, VOLOSS - Activité corticotrope et post-hypophyse.
Acta Endocrinol., suppl. n°35, 28, 1958.

110. VAN MIDDLESWORTH L. et BERRY M.M. - Iodine metabolism during anoxia, nephrectomy, trauma, avitaminoses and starvation in the rat.
Amer. J. Physiol., 1951, 167, 376-380.

111. MITTLEMANN B. - Psychogenic factors and psychotherapy in hyperthyreosis and rapid heart imbalance.
J. Nerv. and Ment. Dis., 1933, 77, 465.

112. MOSES A.M., LOBOVSKY F., CHODOS A.B. et LLOYD C.W. - Failure of vasopressin or oxytocin to stimulate thyroid function in the normal male.
J. Clin. Endocrin., 1961, 21, 1543-1547.

113. NOGUCHI A., YAMAZAKI E., SATO S. et KURIHARA H. - Clinical Endocrinol., Jap., 1962, 10, 939.

114. OGAWA E., ARAI K., SHIBATA K. -
Endocrinol., Jap., 1956, 3, 211.

115. OKINAKA S., IBAYASHI H., MOTOHASHI K., FUJITA T., YOSHIDA S. et OKSAWA N. -
Endocrinology, 1960, 67, 319.

116. OTTAVIANI G. et AZZALI G. - Ricerche sull'azione di estratti di frazioni lipoidee di diencefalo sulla tiroide.
Acta Neuroveget., 1955, 13, 80.

117. PASHKIS K.E., LANTAROW A., EBERHARD T. et BOYLE J. - Thyroid function in the alarm reaction.
Proc. Soc. Exper. Biol. and Med., 1950, 73,116-118.

118. PERRY W.F., GEMMELL J.P. - The effect of surgical operation on the excretion of iodine ; corticosteroids and uric acid.
Am. J. Res., 1949, 27, 320.

119. PETERS J.P. et MAN E. - The thyroid.
Werner, 1955, Paul B. Hocher Edit., p.144.

120. PETERSON R.E., CECH R.F., JOHNSON R.W. - An effect of vasopressin on thyroid function in man.
J. Lab. Clin. Med., 1960, 56, 934-935.

121. POCHIN E.E. - The iodine uptake of the human thyroid throughout the menstrual cycle and in pregnancy.
Clin. Sc., 1952, 11, 441.

122. PORTER R.W. -
Amer. J. Physiol., 1952, 169, 629.

123. PRIVAT de GARILHE M., GROS C., CHAUVET J., FROMAGEOT C., MIALHE-VOLOSS C. et BENOIT J. -
Biochim. et Biophys.,Acta, 1958, 29, 603.

124. PSYCHOYOS A. - Action de la lumière sur la thyroïde du rat.
C.R. Soc. Biol., 1957, 151, 306-308.

125. PUNTRIANO G. et MEITES J. - The effect of continuous light or darkness on thyroid function in mice.
Endocrinol., 1951, 48, 217-224.

126. PURVES H.D. - On the mechanism of hypothalamic control of thyrotrophin secretion.
Premier Congrès d'Endocrinologie, Copenhague, 1960, p.21.

127. RAPPAPORT R., SEBAOUN J., MODAI J., DRAY F. et GILBERT-DREYFUS - Exploration de la fonction corticotrope de l'anté-hypophyse par le dosage des corticoïdes plasmatiques au cours de la perfusion d'extrait post-hypophysaire.
Ann. Endocrinol., 1963, 24, 445-448.

128. REICHLIN S. - The effect of Dehydration, Starvation and pitressin injection on thyroid activity in the rat.
Endocrinology, 1957, 60, 470-486.

129. REICHLIN S. -
Congrès International Endocrinol., 1964, p.499.

130. REISS M., HEMPHILL et coll. - The significance of the thyroid in psychiatric illness and treatment.
Brit. M.J., 1953, 1, 906.

131. RIVIERE J., BLANQUET P., FERRET-BOUIN P., LAUBIE B., LATAPIE J.L. - Exploration isotopique de la glande thyroïde dans l'obésité essentielle.
Rev. Franç. d'Endocrinol., 1966, 7, 1, 25-30.

132. ROMANI J.D. - L'activation thyroïdienne au cours de la réaction d'alarme. Etude des modifications thyroïdiennes consécutives aux brûlures chez le cobaye.
C.R. des Séances de la Soc. de Biol., 1952,146,1685-1688.

133. RONDIER R., L'HUILLIER J.R., MARCHADIER J.P. et THUILLIER J. - Modification de la neurocrinie hypothalamo-hypophysaire chez le rat soumis à un stress par accélération.
Med. Pharm. Exp., Paris, 1966, 15, 4, 370-374.

134. ROSE S., NELSON J., BRADLEY T.R. - Regulation of TSH release.
Ann. N.Y. Acad. Sci., 1960, 86, 647-666.

135. ROYCE P.C., SAYERS G. -
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. (N.Y.), 1958, 98, 70.

136. SAFFRAN M., SCHALLY A. -
Endocrinology, 1955, 56, 523.

137. SAFFRAN M., SCHALLY A.V., BENFEY B.G. -
Endocrinology, 1955, 57, 439.

138. SCHINDLER R. - Hypothalamic neurohormonal control of pituitary function.
Proc. of the Royal Soc. of Med., 1962, 55, 125-130.

139. SCHIZUMA K., MATSUZAKI F., IINO S., MATSUDA K., NAGATAKI S. et OKINAKA S. - Effect of electrical stimulation of the limbic system of pituitary thyroidal function.
Endocrinology, 1965, 71, 456-463.

140. SCHREIBER V. - La régulation hypothalamique de l'hormone thyréotrope anté-hypophysaire.
Ann. d'Endocrin., 1964, 25, 385-400.

141. SCHREIBER V., KMENTOVA V., RYBAK M., ECKERTOV A. - Antithyrotrophin releasing factor of synthetic 3 valine oxytocin.
Physiol. Bohemoslov., 1965, 14, 1, 53-63.

142. SCHWARTZ A.E. et ROBERTS K.E. - Alterations in thyroid functions following surgical trauma.
Surgery, 1957, 42, 184-188.

143. SELYE H. - Le syndrome général d'adaptation.
Ann. Endocrinol., 1946, 7, 289-401.

144. SELYE H. - Acta Inc., Montréal, 1950.

145. SETEKLEIV J., SKANG O.E. et KAADA B.R. -
J. Endocrinol., 1961, 22, 119.

146. SHEEHAN H.L. - Rapporté d'un cours sur la physiologie de l'hypothalamus.
Hôpital Laennec, Service du Docteur Albeaux-Fernet, Paris, 19 novembre 1968. En voie de publication.

147. SHIBUSHAWA K. - Thyrotropin releasing factor in the anterior hypothalamic.
Premier Congrès International d'Endocrinologie, Copenhague, 1960, 148-189.

148. SHIPLEY R.A., MAC INTYRE F.H. - Effect of stress, TSH and ACTH on the level of hormonal I 131 of serum.
J. Clin. Endocrinol., 1954, 14, 309.

149. SOFFER L.J., GABRILOVE J.L., JAILER J.W. - Role of adrenalin uptake of I 131 by the thyroid following parenteral administration of epinephrine.
Proc. Soc. Exp. Biol. N.Y., 1949, 71, 117-119.

150. SPIGOLON G. - Modifazioni dei centri neurovegetativi ipotalamici e dei vari organi del conigho in seguito a trattemento prolongato con estratti lipoidei diencefalici.
Atti. Soc. Lombardo Sci., Med. Biol., 1955, 10, 1.

151. STARR P., PETIT D.W., CHANEY A.L., ROLLMAN H., IAKEN J.B., JAMIESON B. et KLING I. - Clinical experience with the blood protein bound iodine determination as a routine procedure.
J. Clin. Endocrinol., 1950, 10, 1237.

152. STERESCU W. et STANCU-ARDELEANU A. - Species differences in the response of the thyroid gland to vasopressin.
Rev. Roum. Physiol., 1965, 2/1, 35-41.

153. STUTINSKI F., SCHNEIDER J. et DENOYELLE P. - Endocrinol., 1952, 13, 641.

154. THOMAS F. - Rev. Belge de Sc. Medic., 1934, 6, 885.

155. TINGLEY J.O., MORRIS A.W. et HILL S.R. - Studies on the diurnal variation and response to emotional stress of the thyroid gland.
Clin. Res. Proc., 1958, 1, 134.

156. TINGLEY J.O.,MORRIS A.W.,RICHARDSON,HILL S.et PITTMAN J.A.-The acute thyroid response to emotional stress.
Alabama J. Med. Sci., 1965, 2, 3, 297-300.

157. VAGUE J. - Notions d'Endocrinologie.
1 vol., Flammarion Edit., Paris, 1965.

158. du VIGNEAUD V., LAXLER H.C. et POPENOE E.A. -
J. Amer. Soc., 1953, 75, 4880.

159. VOLPE R., VALE J. et JOHNSON M.V. - The effects of certain physical and emotional tensions and strains on fluctuations in the level of serum protein Bound Iodine.
J. Clin. Endocr., 1960, 20, 415-428.

160. VOYTKEVICH A.A. - Gipotalamicheskaya regulyatsia tireostimuliruyershtchey funksti predeney dohgipofiza.
Probl. Endokrinol. Goumonoter, 1962, 8, 5, 111.

161. WILLIAMS R.H., JAFFE H. et KEMP C. - Effect of severe stress upon thyroid function.
Am. J. Physiol., 1949, 159, 291-297.

162. WITTKOVER E.D., SCHERINGER W. et BAY E. - Zur affectiven Beeinflussbarkeit des Blutiodspiegel.
Klin. Wehushr., 1932, 11, 1189.

163. YAMADA T. - Endocrinology, 1961, 69, 706.

Editions BERGERET-2,rue Bergeret-Bordeaux - Tél.91.12.59